



**Guide d'utilisation de la thalidomide dans le  
traitement du myélome multiple**

**Comité de l'évolution des pratiques en oncologie  
(CEPO)**

Mars 2008

Direction de la lutte contre

# le cancer



# Guide d'utilisation de la thalidomide dans le traitement du myélome multiple

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie  
(CEPO)

Mars 2008

Cet avis constitue un outil d'aide à la décision clinique fondé sur les données probantes. Il a été élaboré par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) en partenariat avec des cliniciens experts. Son contenu n'engage que ses auteurs.

Il ne se substitue pas à la *Liste de médicaments - établissements* prévue à l'article 116 de la *Loi sur les Services de Santé et les Services sociaux*, laquelle constitue le cadre général de la fourniture de médicaments dans les établissements de santé.

## Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2008

Bibliothèque et Archives Canada, 2008

ISBN : 978-2-550-52348-2 (version imprimée)

ISBN : 978-2-550-52349-9 (version électronique)

## RÉSUMÉ

---

Le MM est un cancer hématologique caractérisé par une prolifération médullaire de plasmocytes monoclonaux et défini par la présence d'une plasmocytose médullaire d'au moins 10 % (ou documentation d'un plasmocytome à la biopsie), de paraprotéines dans le sérum ou les urines et d'évidence d'une atteinte d'organe cible (hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie ou lésions osseuses).

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 pouvait 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.

La thalidomide est un dérivé de l'acide glutamique (acide  $\alpha$ -(N-phthalimido)-glutarimide,  $C_{13}H_{10}N_2O_4$ ) possédant des propriétés anti-angiogéniques, immunomodulatrices et pro-apoptotiques. 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). Au Canada, malgré l'absence d'homologation, la thalidomide peut être obtenue par la voie du programme d'accès spécial du bureau des produits thérapeutiques de Santé Canada.

Une revue de la documentation scientifique a été effectuée en utilisant les mots clés *thalidomide* (MeSH) et *multiple myeloma* (MeSH) dans l'outil de recherche *PubMed*. La période couverte s'est étendue de janvier 1999 à décembre 2007, inclusivement. La recherche de la documentation scientifique s'est limitée aux études prospectives minimalement de phase II, dont les résultats d'efficacité ou d'innocuité de la thalidomide ont été rapportés en français ou en anglais. Les études rétrospectives, celles portant sur dix patients ou moins ainsi que celles à caractère économique n'ont pas été retenues. Les revues systématiques et les recommandations pour la pratique clinique émises par certains organismes internationaux et agences de cancer ont également été répertoriées.

L'efficacité de la thalidomide est démontrée dans le MM, qu'elle 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 démontre clairement que la thalidomide a actuellement une place dans l'arsenal thérapeutique du MM.

Considérant les données probantes disponibles à ce jour, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) recommande :

1. que la thalidomide, en combinaison avec la dexaméthasone, soit une option thérapeutique acceptable pour le traitement des patients atteints de myélome multiple symptomatique nouvellement diagnostiqué, que le patient soit ou non admissible à la greffe (recommandation de grade A);
2. que la thalidomide, en association avec melphalan et prednisone, soit une option thérapeutique de première intention acceptable pour les patients de 60 ans et plus non admissibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (recommandation de grade A);
3. que la thalidomide, en association avec melphalan et prednisone, soit une option thérapeutique de première intention acceptable pour les patients de moins de 60 ans non admissibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (recommandation de grade D);

4. que la thalidomide soit considérée en traitement d'entretien, après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques en tandem,
  - a) chez les patients avec un myélome multiple qui n'ont pas de progression deux mois après la greffe (recommandation de grade A);
  - b) chez les patients avec un myélome multiple 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);
5. que la thalidomide, en monothérapie ou en combinaison avec la dexaméthasone, soit considérée comme une option thérapeutique acceptable pour les patients ayant un myélome multiple récidivant ou réfractaire (recommandation de grade B);
6. qu'une évaluation du risque thrombotique soit effectuée avant d'entreprendre un quelconque traitement comportant de la thalidomide (recommandation de grade D).

Le guide d'administration disponible sur le site du Groupe d'études en oncologie du Québec décrit les régimes posologiques de la thalidomide de même que les recommandations spécifiques sur la démarche thérapeutique à adopter pour la thromboprophylaxie. Le CEPO réfère donc les lecteurs à ce guide pour les détails concernant l'administration et l'ajustement des doses en cours de thérapie.

## SUMMARY

---

Multiple myeloma is a hematologic malignancy characterized by neoplastic proliferation of monoclonal plasma cells in the bone marrow, and its diagnosis is confirmed when bone marrow plasmacytosis (>10%) and paraprotein in serum and/or urine is found. Typical features are bone destruction, hypercalcemia, anemia and renal failure.

Until recently, the combination of melphalan and prednisone (MP) was the standard treatment for untreated patients with MM who were not candidates for autologous stem cell transplantation. Even though the majority of patients respond to conventional first-line therapies, the progression of the disease is virtually inevitable. Patients may obtain a clinical response with second- and third-line therapies, usually of shorter duration than the first response. Thus, MM still is an incurable disease for the majority of patients.

Thalidomide is a glutamic acid derivative ( $\alpha$ -(N-phthalimido)-glutarimide, C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) with antiangiogenic, immunomodulatory and pro-apoptotic properties. On May 25, 2006, the U.S. Food and Drug Administration approved thalidomide in combination with dexamethasone for the treatment of newly diagnosed MM patients. Thalidomide has no approved indication in Canada, but can be obtained via the Special Access Program of Health Canada.

A review of scientific literature was conducted using the PubMed search engine with the keywords *thalidomide* (MeSH) and *multiple myeloma* (MeSH). The review period covered January 1999 to December 2007, inclusively. The scientific literature search was limited to prospective phase II or III clinical trials, for which efficacy and toxicity results were reported in French or in English. Retrospective studies, studies with ten patients or fewer and economical studies were not included. Systematic reviews and the websites of medical organizations developing clinical practice guidelines in oncology were also searched.

Thalidomide efficacy is reported for newly diagnosed symptomatic MM, for maintenance therapy and for treatment of relapsed or progressive disease. Its optimal utilization within the different therapeutic regimens and its optimal dosage are not known yet. However, the scientific literature clearly demonstrated that thalidomide currently has a place in the treatment of MM.

Considering the evidence available today, the *Comité de l'évolution des pratiques en oncologie* (CEPO) recommends:

1. That thalidomide, in combination with dexamethasone, be considered as a therapeutic option for the treatment of patients with newly diagnosed symptomatic multiple myeloma, whether or not patients are candidates for autologous stem cell transplantation (Grade A recommendation).
2. That thalidomide, in combination with melphalan and prednisone, be considered as a therapeutic option for the primary induction therapy for non-transplant candidates age 60 and older (Grade A recommendation).
3. That thalidomide, in combination with melphalan and prednisone, be considered as a therapeutic option for the primary induction therapy for non-transplant candidates under age 60 (Grade D recommendation).
4. That thalidomide be considered as maintenance therapy following tandem autologous stem cell transplantation:
  - a) In patients with no progressive multiple myeloma two months after transplantation (Grade A recommendation).

- b) In patients with multiple myeloma who do not have a deletion of chromosome 13 and have a clinical response following transplantation less than a very good partial response (Grade D recommendation).
- 5. That thalidomide either as monotherapy or in combination with dexamethasone be considered as a therapeutic option for patients with relapsed or progressive multiple myeloma (Grade B recommendation).
- 6. That an evaluation of the thrombotic risk be done prior to the commencement of any treatment with thalidomide (Grade D recommendation).

The administration guides on the *Groupe d'étude en oncologie du Québec* website provide thalidomide dosage information and specific recommendations for optimal thromboprophylaxis. Therefore, the CEPO refers all readers to this document for further information on dosage administration and adjustment during treatment.

## QUESTION CLINIQUE

Déterminer la valeur thérapeutique de la thalidomide, en monothérapie et en combinaison, dans le traitement du myélome multiple (MM) symptomatique :

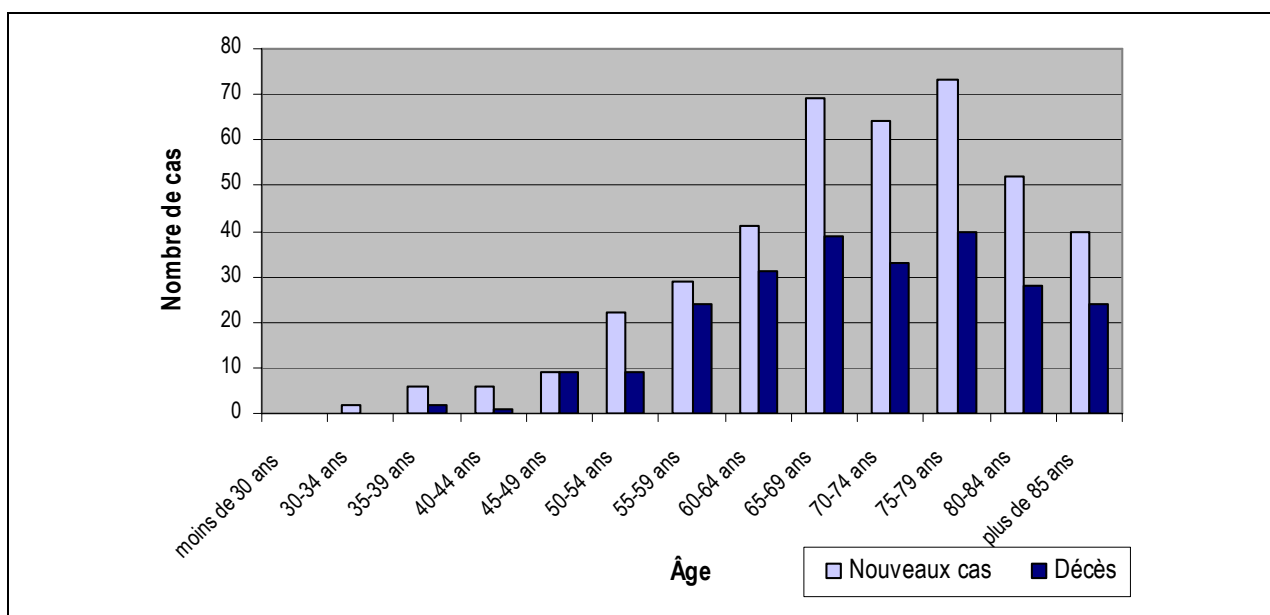
- en première intention;
- en deuxième intention ou plus après une chimiothérapie conventionnelle, une autogreffe de cellules souches ou une allogreffe de cellules souches;
- en traitement d'entretien.

## 1. INTRODUCTION

Le MM est un cancer hématologique caractérisé par une prolifération médullaire de plasmocytes monoclonaux [1-3] et défini par la présence d'une plasmocytose médullaire d'au moins 10 % (ou documentation d'un plasmocytome à la biopsie), de paraprotéines dans le sérum ou les urines et d'évidence d'une atteinte d'organe cible (hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie ou lésions osseuses) [4]. Il peut se présenter par des symptômes généraux comme la fatigue, ou encore une insuffisance rénale, une hypercalcémie, une anémie, des douleurs osseuses, des lésions lytiques ou, moins souvent, des infections récurrentes [2, 5, 6].

En 1998, au Québec, 413 nouveaux cas de MM ont été déclarés et 240 personnes sont décédées des suites de ce type de cancer [7]. Pour l'année 2007, la Société canadienne du cancer et l'Institut national du cancer du Canada estiment que 280 nouveaux cas de MM auront été diagnostiqués parmi les hommes québécois et que 130 décès y auront été attribués [8]. L'âge médian au diagnostic est d'environ 65 ans et 98 % des patients atteints sont âgés de plus de 40 ans (Figure 1) [6, 7]. L'incidence est plus élevée chez les hommes que chez les femmes (ratio de 1,4:1) et elle est deux fois plus élevée chez les individus de race noire que chez les caucasiens [3]. L'incidence est demeurée pratiquement stable au cours de la dernière décennie [3].

Figure 1. Nombre de nouveaux cas et décès dus au MM (CIM-9, catégories 203) au Québec en 1998 [7]



La survie médiane est évaluée à environ 33 mois [6]. Aucune amélioration notable de la survie n'a été observée jusqu'aux années 90, avant l'ère de l'autogreffe et l'introduction des nouvelles molécules de chimiothérapie [6, 9]. L'âge est toutefois un facteur critique pour une meilleure survie, les patients de moins de 70 ans présentant une survie plus longue que ceux plus âgés (40,5 contre 26,4 mois) [6].

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 pouvait recevoir une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) [1, 10]. Le taux de réponse<sup>a</sup> à cette combinaison atteint 50 à 60 %, la durée médiane de la rémission est de dix-huit mois et la survie globale médiane, de trois ans [1, 10]. La chimiothérapie à hautes doses avec support de CSH augmente le taux de réponse complète et allonge la survie sans progression et la survie globale des patients [11, 12]. Cette option thérapeutique est généralement offerte aux patients de moins de 70 ans avec un état de performance le permettant et qui présentent peu de comorbidités, selon le jugement clinique du médecin traitant [13]. L'allogreffe de CSH est un traitement potentiellement curatif auquel peu de patients sont admissibles en raison de l'âge, de l'absence de donneur compatible et des comorbidités [13].

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 [1]. Seulement 5 à 10 % des personnes ayant un MM survivent plus de dix ans [3]. Devant l'incurabilité des patients atteints de MM, il y a un urgent besoin de développer de nouvelles options thérapeutiques efficaces.

La thalidomide est un dérivé de l'acide glutamique (acide  $\alpha$ -(N-phthalimido)-glutarimide,  $C_{13}H_{10}N_2O_4$ ) qui fut initialement utilisée dans les années 50 chez les femmes enceintes pour ses propriétés sédatives et antiémétiques [14, 15]. Toutefois, la thalidomide fut retirée du marché en 1961 en raison de ses effets tératogènes [16]. Devant l'effet anti-angiogénique de la thalidomide et l'association d'une hypervascularisation médullaire au MM, la thalidomide a été utilisée pour traiter cette maladie. Plus tard, la documentation de son effet immunomodulateur et pro-apoptotique a contribué à son investigation dans le traitement du MM [15, 17, 18].

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) [19]. 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*) [20]. Au Canada, malgré l'absence d'homologation, la thalidomide peut être obtenue par la voie du programme d'accès spécial du bureau des produits thérapeutiques de Santé Canada. Au cours des dernières années, le traitement du MM s'est grandement modifié notamment en regard de la thalidomide.

Le présent guide de pratique fait état de la documentation scientifique pertinente sur le sujet et vise à évaluer la valeur thérapeutique de la thalidomide, en monothérapie et en combinaison, dans le traitement du MM symptomatique.

---

<sup>a</sup> Consulter l'Annexe II afin de connaître les nouveaux critères uniformes de réponse pour le MM récemment développés par l'*International Myeloma Working Group*.

## 2. MÉTHODE

---

Une revue de la documentation scientifique a été effectuée en utilisant les mots clés *thalidomide* (MeSH) et *multiple myeloma* (MeSH) dans l'outil de recherche *PubMed*. La période couverte s'est étendue de janvier 1999 jusqu'à décembre 2007, inclusivement. La recherche de la documentation scientifique s'est limitée aux études prospectives minimalement de phase II, dont les résultats d'efficacité ou d'innocuité de la thalidomide ont été rapportés en français ou en anglais. Les études rétrospectives, celles portant sur dix patients ou moins ainsi que celles à caractère économique n'ont pas été retenues. Les études de phase III publiées en abrégés de communication dans les suppléments de congrès de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO), de l'*American Society of Hematology* (ASH) et de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) ont été revues pour les années 2006 et 2007.

Les recommandations pour la pratique clinique émises par certains organismes internationaux et agences de cancer ont également été répertoriées. Notamment, les sites Internet des organismes suivants ont été consultés : l'ASCO, l'ASH, l'ESMO, la *British Society for Haematology* (BSH), le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), la *National Guideline Clearinghouse*, le *National Institute for Health and Clinical Excellence*, la *Cochrane Library of Systematic Reviews*, la *British Columbia Cancer Agency* (BCCA), le *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, *Cancer Care Ontario*, la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer et la base de données en évaluation des technologies de la santé du *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*. La bibliographie des articles sélectionnés a permis de compléter la revue de la littérature scientifique.

Les niveaux de données probantes et grades de recommandations utilisés par l'ASCO et l'ESMO ont servi de référence pour l'évaluation de la validité des études et la gradation des recommandations émises dans ce guide (Annexe I). En ce qui concerne les abrégés de communication, étant donné que certaines informations ne sont pas disponibles afin de juger de la qualité de l'étude, le niveau des données probantes ne peut être déterminé. Conséquemment, aucun grade n'est attribué aux recommandations découlant d'abrégés de communication.

### 3. RÉSULTATS

Quatre-vingt-une (81) études ont satisfait aux critères d'inclusion du présent guide [21-101]. Parmi celles-ci, dix-neuf articles originaux [21-27, 30-38, 40-42] et quatre abrégés de communication [28, 29, 39, 43] ont porté sur l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de la thalidomide en première intention dans le traitement du MM. De ces études, neuf sont de phase III [21, 28-31, 39-41, 43].

Pour ce qui est de l'utilisation de la thalidomide en deuxième intention de traitement ou plus, 57 articles originaux [34, 44-53, 55, 56, 58-101] et 2 abrégés de communication [54, 57] ont été répertoriés. Parmi ces études, quatre ont porté sur l'utilisation de la thalidomide après une chimiothérapie conventionnelle [34, 44-46] et onze sur l'utilisation de la thalidomide après une autogreffe de CSH [47-57]. Aussi, 44 études de phase II ont évalué l'efficacité et l'innocuité de la thalidomide chez des patients ayant antérieurement reçu une chimiothérapie conventionnelle, une chimiothérapie à haute dose ou une greffe de CSH, quelle qu'elle soit [58-101]. Aucune étude satisfaisant aux critères de sélection de ce guide n'a évalué l'utilisation de la thalidomide après une allogreffe de CSH.

Un article de synthèse portant sur l'efficacité et l'innocuité de la thalidomide en monothérapie pour le traitement d'un MM réfractaire ou récidivant a été répertorié [102]. Toutefois, puisque les neuf études originales décrites dans cette publication ont été incluses dans le présent guide, celle-ci n'a pas été retenue. Aussi, une revue systématique des études rétrospectives et des abrégés de communication datant des années 1998 à 2003 a été rejetée et les études originales ont été consultées directement [103].

Une évaluation préliminaire des écrits portant sur la thalidomide dans le traitement du MM a été réalisée par l'Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS), devenu depuis l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé [104]. Les évaluations préliminaires de l'OCCETS reposent sur une recherche documentaire limitée. Elles sont présentées comme guide d'information actuelle et n'ont pas fait l'objet d'un examen critique par des pairs. Aussi, un rapport de l'*Agency for Healthcare Research and Quality* a été consulté [105]. Ce rapport a été réalisé dans le cadre de travaux portant sur l'évaluation de l'efficacité de traitements oncologiques oraux pour des « *Medicare beneficiaries* » comparativement aux traitements déjà couverts.

Des recommandations pour la pratique clinique émises par la BSH seule [106] ou en collaboration avec le *Nordic Myeloma Study Group* [107], l'ESMO [108], la BCCA [109] et le NCCN [110] ont également été répertoriées.

#### 3.1 Résultats de la revue de données probantes

Cette section présente une brève description de chaque étude retenue, les détails étant rapportés aux Annexes III à VI. Les études les plus récentes sont présentées dans un premier temps. Aussi, dans chacune des sous-sections, les études sont décrites selon l'ordre suivant : étude originale de phase III, étude originale de phase II puis étude de phase III publiée en abrégé de communication seulement.

##### 3.1.1 Thalidomide en première intention

###### 3.1.1.1 Thalidomide en monothérapie

Aucune étude portant sur l'utilisation de la thalidomide seule en première intention n'a été répertoriée.

### 3.1.1.2 *Thalidomide et dexaméthasone*

**Rajkumar *et al.*** ont publié en 2006 pour le *Eastern Cooperative Oncology Group* une étude de phase III comparant la DEX seule à la combinaison de thalidomide et de DEX pour le traitement de première intention du MM (données probantes de niveau II) [21]. La DEX a été administrée à raison de 40 mg/jr aux jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20 (cycle de quatre semaines). La thalidomide était administrée quotidiennement à une dose fixe de 200 mg. Deux cent sept (207) patients ont été recrutés : 104 patients ont été assignés au groupe DEX et 103 patients au groupe DEX et thalidomide. Les résultats de 99 et 100 de ces patients sont rapportés, respectivement. L'objectif principal était d'évaluer la meilleure réponse au cours des quatre premiers cycles de traitement. Celle-ci a été plus importante parmi le groupe traité avec la combinaison de thalidomide et de DEX qu'avec la DEX seule (63 % contre 41 %,  $p = 0,0017$ ). Le temps médian pour obtenir cette meilleure réponse a été semblable pour les deux groupes (1,1 mois). Quatre pour cent (4 %) de réponses complètes ont été obtenues avec la combinaison, contre aucune avec la DEX seule. La survie n'était pas un objectif de cette étude. Des taux comparables de décès ont été observés entre les deux groupes (7 % contre 11 %). Quatre des sept décès survenus dans le groupe thalidomide et DEX étaient associés à la toxicité du traitement, alors que pour le groupe DEX seule, il s'agissait de quatre des onze décès (les autres décès étaient associés le plus souvent à la progression de la maladie). La combinaison de thalidomide et de DEX a provoqué plus de toxicités non hématologiques de grade 3 ou 4 (67 % contre 43 %,  $p < 0,001$ ). De plus, un plus haut pourcentage de thrombose veineuse profonde (TVP) a été observé parmi le groupe thalidomide et DEX (17 % contre 3 %,  $p < 0,001$ ). Le traitement n'était toutefois pas associé à une prophylaxie anti-thrombotique.

**Dingli *et al.*** ont publié en 2005 une étude de phase II portant sur l'utilisation de la combinaison de thalidomide et de DEX en traitement de première intention pour des patients non candidats à une autogreffe de CSH (données probantes de niveau IV) [22]. Vingt et un (21) patients ont été recrutés. Ces patients ont reçu 200 mg/jr de thalidomide et 40 mg/jr de DEX aux jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20 pendant les cycles impairs et aux jours 1 à 4 pendant les cycles pairs. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la réponse au traitement. Le taux global de réponse a été de 48 %, dont 5 % de réponses complètes et 43 % de réponses partielles. Deux patients (10 %) n'ont pas obtenu de réponse au traitement et deux (10 %) ont vu leur maladie progresser. La durée médiane du traitement a été de cinq mois. Le temps médian avant progression a été de 18 mois, la survie médiane, de 21 mois et la survie médiane sans progression, de 11 mois. La principale toxicité de grade 3 ou 4 a été le phénomène thrombo-embolique (10 %).

**Wang *et al.*** ont publié en 2005 une étude de phase II portant sur 26 patients atteints de MM de stade avancé (données probantes de niveau IV) [23]. La dose de thalidomide était de 100 mg/jr (maximum de 300 mg/jr). La DEX était administrée à raison de 20 mg/m<sup>2</sup>/jr aux jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20 (cycle de 30 jours). Le taux global de réponse a été de 73 % (15 % de réponses complètes et 58 % de réponses partielles). La survie médiane des patients a été supérieure à 30 mois et la durée de rémission médiane, supérieure à 25 mois. Quatorze patients ont reçu une thérapie intensive avec autogreffe de CSH et la moitié d'entre eux ont obtenu une amélioration de leur réponse au traitement. Les principales toxicités de grade 1 ou 2 ont été la fatigue (58 %), la constipation (35 %), les infections (15 %), la neutropénie (8 %), la neuropathie (8 %) et les éruptions (8 %). Les infections (12 %) et la TVP (8 %) ont été les toxicités de grade 3 ou 4 les plus fréquemment observées.

En 2005, **Abdelkefi *et al.*** ont publié une étude de phase II multicentrique portant sur l'utilisation de la combinaison de thalidomide et de DEX en traitement de première intention en vue d'une préparation à une autogreffe de CSH (données probantes de niveau IV) [24]. Soixante (60) patients ont été recrutés. Ces patients ont reçu 200 mg/jr de thalidomide pendant 75 jours et 20 mg/m<sup>2</sup>/jr de DEX aux jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20 (cycles 1 et 3). L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la réponse au traitement. Le taux

global de réponses a été de 74 %, où 24 % des patients ont obtenu une réponse complète et 50 %, une réponse partielle. Sept patients (12 %) n'ont pas obtenu de réponse au traitement et trois (5 %) ont vu leur maladie progresser. Les principales toxicités de grade 3 ou 4 ont été les infections (12 %), la constipation (5 %), la neuropathie (5 %) et la TVP (3 %). Cinquante-huit (58) de ces patients ont pu être mobilisés correctement avec un nombre médian de  $8 \times 10^6$  CD34+/kg. Le temps médian écoulé entre le diagnostic de MM et l'autogreffe a été de 4,5 mois.

**Cavo *et al.*** ont publié en 2004 les résultats intérimaires d'une étude multicentrique de phase II portant sur la combinaison de thalidomide et de DEX en traitement d'induction de première intention en vue d'une double autogreffe de CSH (données probantes de niveau IV) [25]. La thalidomide a été administrée à raison de 100 mg/jr pour les premiers 14 jours pour être augmentée par la suite à 200 mg/jr. Les 71 patients ont également reçu de la DEX à raison de 40 mg/jr aux jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20 (cycles 1 et 3) et 40 mg/jr aux jours 1 à 4 (cycles 2 et 4). Le traitement s'est échelonné sur une période de quatre mois. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la réponse au traitement. Soixante-six pour cent (66 %) des patients ont obtenu une réponse : 8 % une réponse complète ou presque complète et 58 % une réponse partielle. Onze patients (15 %) n'ont pas obtenu de réponse au traitement et huit (11 %) ont vu leur maladie progresser. Les principales toxicités de grade 3 ou 4 ont été la TVP (16 %), la constipation (14 %), la fatigue (10 %), les infections (7 %), la neuropathie (6 %) et les éruptions cutanées (2 %). Des 71 patients, 59 ont pu procéder à la mobilisation de CSH et ont atteint un nombre médian de  $7,1 \times 10^6$  CD34+/kg. Quatre-vingt pour cent (80 %) de ces patients ont atteint un niveau cellulaire adéquat afin de recevoir une double autogreffe.

**Weber *et al.*** ont publié en 2003 une étude de phase II comportant deux groupes de patients atteints de MM : 28 patients asymptomatiques et 40 symptomatiques (données probantes de niveau IV) [26]. Les 40 patients présentant des symptômes ont été traités avec une combinaison de thalidomide et de DEX en première intention. Ces patients ont reçu une dose quotidienne maximale de 400 mg/jr de thalidomide combinée à une dose de 20 mg/m<sup>2</sup>/jr de DEX administrée aux jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20 (plus de trois cycles). Soixante-douze pour cent (72 %) des patients ont obtenu une réponse, parmi lesquels 16 % ont obtenu une réponse complète. Le temps médian de réponse globale a été de 0,7 mois. Après un suivi médian de neuf mois, un patient était en rechute. Les principales toxicités de grades 1 à 4 ont été la constipation (55 %), la fatigue (55 %), les éruptions cutanées (55 %), les engourdissements (50 %), l'œdème (35 %), les tremblements (30 %), la thrombose ou l'embolie (15 %) et les infections (13 %). Vingt et un (21) patients ont pu procéder à la mobilisation de CSH pour une autogreffe après un temps médian de 5,5 mois. Ces patients ont pu obtenir un nombre médian de  $7,7 \times 10^6$  CD34+/kg.

En 2002, **Rajkumar *et al.*** ont publié une étude de phase II pour évaluer la combinaison de thalidomide et de DEX comme traitement d'induction en première intention (données probantes de niveau IV) [27]. Cinquante (50) patients ont été recrutés. Ces patients ont reçu une dose fixe de 200 mg/jr de thalidomide combinée à une dose de 40 mg/jr de DEX administrée aux jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20 (cycles impairs) et 40 mg/jr aux jours 1 à 4 (cycles pairs). L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la réponse au traitement. Le taux global de réponses a été de 64 %. Le traitement a stabilisé l'évolution de la maladie chez 14 patients (28 %), alors qu'une progression a été notée chez quatre patients (8 %). Trois décès (6 %) ont été attribués au traitement. Les principales toxicités de grade 3 ou 4 ont été la thrombose veineuse (12 %), la constipation (8 %) et les éruptions cutanées (6 %). Trente et un (31) patients, soit 62 %, ont pu procéder à la mobilisation de CSH après quatre cycles de traitement et 26 (52 %) ont subi une autogreffe.

**Ludwig *et al.*** ont présenté en 2007 au congrès annuel de l'ASH les résultats d'une étude de phase III comparant la combinaison thal-DEX à la combinaison MP pour le traitement de première intention du MM chez des patients âgés [28]. L'âge médian des patients était de 72 ans. La thalidomide a été administrée à une dose quotidienne variant entre 200 et 400 mg. La DEX a été administrée à raison de 40 mg/jr aux jours

1 à 4 de tous les cycles et aux jours 15 à 18 des cycles impairs. Le groupe MP a reçu 0,25 mg/kg/jr de melphalan et 2 mg/kg/jr de prednisone aux jours 1 à 4. Au total, 274 patients ont été recrutés et l'efficacité des traitements a pu être évaluée chez 231 d'entre eux. Globalement, un meilleur taux de réponse a été obtenu par le groupe thal-DEX comparativement au groupe MP (68 % contre 51 %,  $p = 0,0044$ ). Les meilleures réponses obtenues par le groupe thal-DEX ont été les suivantes : 14 % de réponses complètes, 17 % de réponses presque complètes, 17 % de très bonnes réponses partielles et 21 % de réponses partielles. Pour le groupe MP, ces meilleures réponses ont été les suivantes : 7 % de réponses complètes, 8 % de réponses presque complètes, 14 % de très bonnes réponses partielles et 22 % de réponses partielles. Les temps avant d'obtenir une réponse ou la meilleure réponse au traitement ont été de 6 semaines et 16 semaines pour le groupe thal-DEX comparativement à 16 semaines ( $p < 0,001$ ) et 25 semaines ( $p < 0,002$ ) pour le groupe MP. Plus de décès ont été observés dans le groupe thal-DEX au cours de la première année de traitement (31 décès contre 17 décès,  $p = 0,026$ ). Les patients traités avec la combinaison thal-DEX ont obtenu une survie médiane sans événement plus courte que ceux traités avec la combinaison MP (25 mois contre 43 mois,  $p < 0,07$ ). De même, les patients du groupe thal-DEX ont obtenu une survie globale médiane plus courte que les patients du groupe MP (45 mois contre 58 mois,  $p = 0,029$ ). Une plus grande incidence de leucopénie de grade 3 ou 4 a été observée parmi les patients du groupe MP (14 % contre 3 %,  $p < 0,0001$ ). Une incidence plus importante des toxicités de grade 2 ou 3 suivantes a été rapportée chez les patients traités avec la combinaison thal-DEX comparativement à ceux traités avec la combinaison MP : constipation (30 % contre 10 %,  $p < 0,001$ ), neuropathie (28 % contre 10 %,  $p < 0,001$ ), infections (23 % contre 16 %,  $p < 0,12$ ), toxicités psychologiques (18 % contre 6 %,  $p < 0,0006$ ), TVP (15 % contre 6 %,  $p = 0,089$ ) et éruptions cutanées (9 % contre 5 %,  $p = 0,069$ ).

Finalement, **Rajkumar *et al.*** ont présenté en 2006 au congrès annuel de l'ASCO les résultats d'une seconde étude de phase III, multicentrique et à double insu, évaluant la DEX, avec ou sans thalidomide, pour le traitement de première intention du MM [29]. La DEX a été administrée à raison de 40 mg/jr aux jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20 (cycle de quatre semaines). La thalidomide était administrée quotidiennement à une dose variant entre 50 et 200 mg. Quatre cent-soixante-dix patients (470) ont été recrutés (235 patients dans chacun des groupes). L'âge médian des patients était de 65 ans. L'objectif principal était d'évaluer la durée avant la progression de la maladie. Après un suivi médian de 25 mois, la durée avant la progression a été de 6,4 mois pour le groupe DEX comparativement à 17,4 mois pour le groupe thalidomide et DEX ( $p < 0,000065$ ). La survie médiane n'a pas été atteinte pour les deux groupes de patients. Plus de toxicités de grade 3 ou plus ont été attribuées à la combinaison de thalidomide et de DEX qu'à la DEX seule : TVP (15,4 % contre 4,3 %), ischémie cérébrale (3,4 % contre 1,3 %), ischémie cardiaque (4,7 % contre 1,3 %), neuropathie périphérique (3,8 % contre 0,4 %) et toxicités de grade 4 ou 5 (25 % contre 17 %). Aucune prophylaxie anti-thrombotique n'a été utilisée.

### 3.1.1.3 *Thalidomide, dexaméthasone et autres agents*

En 2007, **Zervas *et al.*** ont publié les résultats d'une étude de phase III multicentrique ouverte à faible puissance évaluant l'efficacité et l'innocuité de la combinaison VAD-doxil, avec ou sans thalidomide (données probantes de niveau II) [30]. Deux cent trente-deux (232) patients ont été recrutés : 117 patients traités avec VAD-doxil et thalidomide et 115 patients traités sans thalidomide. Les patients recevant la thalidomide ont concomitamment reçu une dose quotidienne d'aspirine (100 mg) ou d'héparine de faible poids moléculaire. L'objectif principal était d'évaluer le meilleur taux de réponse objective. Le taux global de réponse objective a été de 81,2 % pour le groupe recevant de la thalidomide et de 62,6 % pour celui n'en recevant pas ( $p = 0,003$ ). Une réponse complète ou une très bonne réponse partielle a été obtenue chez 53,9 % des patients traités avec la thalidomide comparativement à 31,1 % des patients traités sans thalidomide ( $p < 0,001$ ). Après un suivi médian de 24 mois, la survie médiane n'a pas été atteinte pour les

deux groupes de patients. Les survies à deux et trois ans ont été respectivement estimées à 77 % et 66,1 % pour le groupe recevant la thalidomide et à 64,6 % et 50,3 % pour celui n'en recevant pas ( $p = 0,037$  à trois ans). La survie sans progression médiane n'a pas été atteinte pour le groupe thalidomide et VAD-doxil, alors qu'elle a été de 23 mois pour le groupe VAD-doxil. Les survies sans progression à deux et trois ans ont été respectivement estimées à 58,9 % et 52,1 % pour le groupe recevant la thalidomide et à 44,8 % et 35,6 % pour celui n'en recevant pas ( $p = 0,013$  à trois ans). Au total, 23,9 % des patients traités avec la thalidomide sont décédés contre 35,7 % de ceux traités sans thalidomide. Une augmentation significative de l'incidence, tous grades confondus, de la constipation (58,1 % contre 11,3 %), des étourdissements et de la somnolence (51,3 % contre 0 %), de la neuropathie périphérique (45,3 % contre 13 %), de l'irritation cutanée (12,8 % contre 0 %) et de l'œdème (11,1 % contre 1,7 %) a été démontrée chez les patients ayant reçu de la thalidomide ( $p < 0,01$ ). Aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée entre les deux groupes pour les toxicités de grades 3 ou 4 seulement ni pour les effets indésirables suivants : neutropénie, thrombocytopénie, infections, mucosite, syndrome mains-pieds et TVP. Parmi les patients traités avec la thalidomide, 41 % ont pu procéder à la mobilisation de CSH après quatre cycles de traitement et ont atteint un nombre médian de  $4,2 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>/kg. Pour les patients traités sans thalidomide, ce sont 36,5 % d'entre eux qui ont pu procéder à la mobilisation de CSH après quatre cycles de traitement et un nombre médian de  $4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>/kg a été atteint.

**Barlogie *et al.*** ont publié en 2006 une étude multicentrique de phase III où la thalidomide faisait partie intégrante d'un régime thérapeutique d'induction, de consolidation et d'entretien pour le traitement du MM en première intention par autogreffe de CSH (données probantes de niveau I) [31]. Tous les patients ont reçu quatre cycles de chimiothérapie en traitement d'induction. À la suite du troisième cycle d'induction, chaque patient a subi une collecte de CSH. Le régime de conditionnement aux deux autogreffes tandem était du melphalan à 200 mg/m<sup>2</sup>. Quatre cycles de chimiothérapie ont été administrés comme traitement de consolidation puis les patients ont reçu une combinaison d'interféron (IFN) et de DEX comme traitement d'entretien. Pour les patients randomisés dans le groupe thalidomide, celle-ci a été administrée de la façon suivante : 400 mg/jr dans la phase d'induction, 100 mg/jr entre les greffes, 200 mg/jr dans la phase de consolidation et 100 mg/jr dans la première année d'entretien puis 50 mg aux jours alternes. Parmi les 668 patients recrutés, 345 ont été attribués au groupe témoin (sans thalidomide) et 323, au groupe thalidomide. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la survie sans événement à cinq ans. Celle-ci a été plus élevée pour les patients traités avec la thalidomide (56 % contre 44 %,  $p = 0,01$ ). Un nombre similaire de décès a été observé dans chacun des groupes (8 %). Les patients du groupe thalidomide ont eu un meilleur taux de réponse complète (62 % contre 43 %,  $p < 0,001$ ). Un pourcentage plus important d'effets indésirables de grade 3 ou 4 a été observé parmi les patients traités avec la thalidomide : thrombo-embolie (30 % contre 17 %,  $p < 0,001$ ), neuropathie (27 % contre 17 %,  $p < 0,001$ ), constipation (14 % contre 8 %,  $p = 0,02$ ), tremblements (13 % contre 6 %,  $p = 0,003$ ) et syncope (12 % contre 4 %,  $p < 0,001$ ).

**Wang *et al.*** ont publié en 2007 une étude de phase II portant sur la combinaison de thalidomide, de DEX et de bortézomib pour le traitement de première intention du MM nouvellement diagnostiqué (données probantes de niveau IV) [32]. Les 38 patients ont reçu entre un et trois cycles comprenant 1,3 mg/m<sup>2</sup> de bortézomib (jours 1, 4, 8 et 11), 20 mg/m<sup>2</sup> de DEX (jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 21) et 100 mg/jour (augmentation de la dose à tous les sept jours jusqu'à 200 mg/jour) de thalidomide. Tous les patients ont reçu une prophylaxie constituée d'héparine de faible poids moléculaire ou de warfarine. Après un suivi médian de quinze mois, 87 % des patients ont obtenu une réponse : 16 % une réponse complète et 71 % une réponse partielle. Deux patients n'ont pas répondu au traitement. Le temps médian jusqu'à la réponse a été de 0,5 mois. Les principales toxicités de grade 3 ou 4 ont été la myélosuppression (11 %), la

neuropathie (3 ou 5 %) <sup>b</sup> et la TVP (5 %). Un décès a été rapporté. Après une médiane de quatre mois, 25 patients ont reçu une chimiothérapie à haute dose de melphalan suivie d'une autogreffe de CSH menant à une réponse complète chez 14 patients (37 %).

**Dimopoulos *et al.*** ont publié en 2006 les résultats d'une étude de phase II portant sur la combinaison de thalidomide, de DEX et de melphalan en traitement de première intention chez des patients âgés de plus de 75 ans (données probantes de niveau IV) [33]. Les 50 patients ont reçu trois cycles, d'une durée de cinq semaines, comprenant 300 mg/jr de thalidomide (jours 1 à 4 et 14 à 18), 12 mg/m<sup>2</sup> de DEX (jours 1 à 4 et 14 à 18) et 8 mg/m<sup>2</sup> de melphalan (jours 1 à 4). Si aucune progression de la maladie n'était observée, le traitement se poursuivait durant neuf cycles sans traitement aux jours 14 à 18. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la réponse au traitement. Soixante-douze pour cent (72 %) des patients ont obtenu une réponse : 10 % une réponse complète et 62 % une réponse partielle. La survie globale médiane a été de 28,2 mois et le temps médian sans progression, de 21,2 mois. Les principales toxicités de grade 3 ou 4 ont été la neutropénie (22 %) et la thrombocytopenie (10 %).

En 2006, **Hussein *et al.*** ont évalué, lors d'une étude de phase II, la combinaison de vincristine, de doxorubicine liposomale, de DEX et de thalidomide comme traitement du MM (données probantes de niveau IV) [34]. Cette étude recrutait tant des patients nouvellement diagnostiqués que des patients atteints de MM récidivants ou réfractaires. Les résultats de réponse et de survie présentés dans cette section réfèrent uniquement aux patients ayant été traités en première intention. Cent cinq (105) patients ont été recrutés, dont 53 ont été traités en première intention. La combinaison thérapeutique a été administrée par cycles de 28 jours : 2 mg i.v. de vincristine au jour 1, 40 mg/m<sup>2</sup>/jr i.v. de doxorubicine liposomale au jour 1, 40 mg/jr de DEX aux jours 1 à 4 et 50 à 400 mg/jr de thalidomide. De la prednisone (50 mg/jr) a été ajoutée à la thalidomide comme traitement d'entretien à la suite d'une réponse au traitement de base. Le suivi médian a été de 28 mois. Quatre-vingt-trois pour cent (83 %) des patients ont obtenu une réponse, dont 36 % une réponse complète et 47 % une réponse partielle. Quatre patients (7 %) n'ont pas obtenu de réponse au traitement et trois (6 %) ont vu leur maladie progresser. Le temps médian de réponse a été de 1,2 mois. La survie globale médiane n'a pas été atteinte après 50 mois et la survie médiane sans progression a été de 28,2 mois. Les principales toxicités de grade 3 ou 4 ont été, pour la cohorte complète de patients, la neuropathie (22 %), la neutropénie (14 %) et la pneumonie (12 %).

**Hassoun *et al.*** ont publié en 2006 une étude de phase II portant sur le traitement séquentiel du MM en première intention (données probantes de niveau IV) [35]. Les 45 patients recrutés, principalement atteints d'un MM de stade I, ont d'abord reçu une combinaison de doxorubicine (9 mg/m<sup>2</sup>/jr i.v. aux jours 1 à 4) et de DEX (40 mg/jr aux jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20) pendant deux ou trois cycles (selon la réponse au traitement). Par la suite, deux cycles à base de thalidomide (ou trois si progression de la maladie) ont été administrés aux patients : 200 mg/jr maximum de thalidomide et 40 mg/jr de DEX aux jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20. Ces patients recevaient également une prophylaxie médicamenteuse importante (vitamines, antibiotiques, acide acétylsalicylique et oméprazole). Le taux global de réponses a été de 84,4 % : 15,5 % de réponses complètes, 20 % de réponses presque complètes et 48,9 % de réponses partielles. Deux patients (4,4 %) n'ont pas obtenu de réponse au traitement et deux (4,4 %) ont vu leur maladie progresser. Le temps moyen pour obtenir la meilleure réponse a été de douze semaines (trois cycles). Les principales toxicités de grade 3 ou 4 ont été la lymphopénie (64 %), l'hyperglycémie (35 %), l'hyponatrémie (24 %), la neutropénie (20 %), l'hypophosphatémie (18 %), la thrombocytopenie (13 %), l'anémie (9 %) et la TVP (7 %). Aucun décès n'a été rapporté. Quarante patients ont pu procéder à la mobilisation de CSH et ont atteint un nombre médian de 4 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup>/kg. Tous ces patients ont pu être greffés.

<sup>b</sup> Dans la publication, les deux pourcentages sont présentés pour la neuropathie.

**Offidani et al.** ont publié en 2006 les résultats d'une étude multicentrique de phase II portant sur la combinaison de thalidomide, de DEX et de doxorubicine liposomale pour le traitement de patients âgés de plus de 65 ans atteints d'un MM nouvellement diagnostiqué (données probantes de niveau IV) [36]. Cinquante (50) patients ont été recrutés. Les patients ont reçu trois cycles de 28 jours de thalidomide (100 mg/jr), de DEX (40 mg/jr aux jours 1 à 4 et 9 à 12) et de doxorubicine liposomale (40 mg/m<sup>2</sup>/jr au jour 1). Deux ou trois cycles additionnels pouvaient être administrés selon la réponse au traitement. Un traitement prophylactique a également été administré (warfarine, vitamine B<sub>6</sub>, acide zolédronique, érythropoïétine, agents hypoglycémiques ou insuline et ciprofloxacine). Le taux global de réponses a été de 98 % : 34 % de réponses complètes, 14 % de réponses presque complètes, 10 % de très bonnes réponses partielles, 30 % de réponses partielles et 10 % de réponses mineures. La réponse maximale a été atteinte après une médiane de deux cycles. Une progression de la maladie a été observée chez un patient (2 %). Le temps avant la progression, la survie sans maladie et la survie globale à trois ans ont été de 60 %, 57 % et 74 %, respectivement. Au cours du traitement, trois patients sont décédés (deux pour insuffisance cardiaque et un pour défaillance de multiples organiques). Une neutropénie de grades 3 et 4 a été rapportée chez 12 % des patients. Des effets indésirables non hématologiques de grades 3 et 4 ont été rapportés chez 36 % des patients. Parmi ces derniers, ceux reliés à la thalidomide ont été la fatigue (6 %), la constipation (4 %) et les tremblements (4 %). Une TVP a été rapportée chez sept (14 %) patients, mais un seul a montré des preuves cliniques d'embolie pulmonaire.

**Zervas et al.** ont publié en 2004 une étude de phase II portant sur la combinaison de vincristine, de doxorubicine liposomale et de DEX administrée en association avec la thalidomide (données probantes de niveau IV) [37]. Quatre cycles de 28 jours ont été administrés : 2 mg i.v. de vincristine au jour 1, 40 mg/m<sup>2</sup> i.v. de doxorubicine liposomale au jour 1, 40 mg/jr de DEX aux jours 1 à 4 et 200 mg/jr de thalidomide (VAD ± thalidomide). Une même dose de DEX a aussi été administrée aux jours 15 à 18 du premier cycle de traitement. Trente-neuf (39) patients ont été recrutés. L'objectif principal était d'évaluer la réponse au traitement. Le taux global de réponses a été de 74 % : 10 % de réponses complètes et 64 % de réponses partielles. La survie globale à 22 mois a été de 74 %, alors que la survie sans progression à 22 mois a été de 55 %. Huit décès (20,5 %) ont été rapportés. Les principales toxicités de grade 3 ou 4 ont été les infections (20,5 %), la thrombocytopénie (15 %), la neutropénie (15 %), la constipation (10 %) et la TVP (10 %). Parmi les 32 patients qui ont obtenu une réponse après quatre cycles de traitement, 15 ont pu procéder à la mobilisation de CSH et ont atteint un nombre médian de 4 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup>/kg.

**Schütt et al.** ont évalué, lors d'une étude de phase II publiée en 2005, la combinaison de vincristine, d'épirubicine, de DEX et de thalidomide comme traitement de première intention du MM (données probantes de niveau IV) [38]. Cette combinaison thérapeutique a été administrée par cycles de trois semaines : 1,5 mg i.v. de vincristine au jour 1, 30 mg/m<sup>2</sup>/jr i.v. d'épirubicine aux jours 1 et 2, 20 mg/m<sup>2</sup>/jr de DEX aux jours 1 à 5 et 400 mg/jr maximum de thalidomide. Trente et un (31) patients atteints de MM avancé ont été recrutés. Quatre-vingt pour cent (80 %) des patients ont obtenu une réponse, dont 19 % une réponse complète et 61 % une réponse partielle. Cinq patients (16 %) n'ont pas obtenu de réponse au traitement et un (3,2 %) a vu sa maladie progresser. Le temps médian de réponse a été de 2,8 mois. La survie globale médiane n'a pas été atteinte après 40 mois et la survie sans progression a été de 36 mois. Les principales toxicités de grade 3 ou 4 ont été les infections (32 %) et la leucopénie (32 %). Aussi, 26 % des patients ont développé une TVP. Parmi les 20 candidats à une autogreffe de CSH, un nombre médian de 13,8 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup>/kg a pu être collecté.

Finalement, **Macro et al.** ont présenté en 2006 au congrès annuel de l'ASH les résultats d'une étude de phase III comparant la combinaison de thalidomide et de DEX à la combinaison VAD comme régime thérapeutique d'induction pour le traitement du MM nouvellement diagnostiqué avant une autogreffe de

CSH [39]. Deux cent quatre (204) patients ont été recrutés. Cent (100) patients ont aléatoirement reçu 200 mg/jr de thalidomide pour une durée de trois mois et 40 mg/jr de DEX (quatre jours à toutes les deux semaines pour une durée de deux mois et mensuellement pour deux autres mois). Les patients du groupe VAD (n = 104) ont reçu le même régime de DEX plus trois cycles de doxorubicine (9 mg/m<sup>2</sup>/jr pour quatre jours) et de vincristine (0,4 mg/jr pour quatre jours), à quatre semaines d'intervalle. Une anticoagulation prophylactique n'était pas donnée systématiquement. L'objectif principal était d'évaluer l'atteinte d'une très bonne réponse partielle. Dans les deux groupes, 91 % des patients ont pu procéder à la mobilisation de CSH et 83 % ont reçu une thérapie à haute dose (200 mg/m<sup>2</sup> de melphalan) suivie d'une autogreffe de CSH. Avant la collecte des CSH, 25 % des patients traités avec la combinaison thal-DEX et 7 % du groupe VAD ont obtenu une très bonne réponse partielle (p = 0,0027). Avant la thérapie à haute dose, le taux de très bonne réponse partielle était de 35 % dans le groupe thal-DEX comparativement à 13 % dans le groupe VAD (p = 0,002). Six mois après l'autogreffe, l'effet bénéfique obtenu avec la combinaison thal-DEX n'était plus observé (44 % contre 42 %). Six et neuf patients sont décédés dans les groupes thal-DEX et VAD, respectivement. Les principales toxicités observées dans les deux groupes étaient la TVP (23 % contre 8 %, p = 0,004) et la neuropathie périphérique symptomatique (17 % contre 13 %, p = 0,42). Avant la mobilisation de CSH, la durée moyenne de séjour hospitalier était diminuée dans le groupe thal-DEX comparativement au groupe VAD (8,3 contre 20 jours, p = 0,0001).

#### 3.1.1.4 *Thalidomide et autres agents, excluant la dexaméthasone*

En 2007, **Facon *et al.*** ont publié les résultats de l'étude multicentrique de phase III IFM99-06 évaluant notamment la combinaison de MP, avec ou sans thalidomide, pour le traitement de première intention de patients âgés entre 65 et 75 ans atteints de MM (données probantes de niveau I) [40]. Trois traitements différents ont été évalués : 1) douze cycles de six semaines chacun de MP, 2) la même combinaison associée à une dose quotidienne maximale de 400 mg de thalidomide (groupe MPT) et 3) deux cycles de VAD, suivi d'une mobilisation à l'aide de cyclophosphamide à 3 g/m<sup>2</sup> puis d'une autogreffe de CSH à base de melphalan 100 mg/m<sup>2</sup>. Au total, 447 patients ont été recrutés : 196 pour le groupe MP, 125 pour le groupe MPT et 126 pour le groupe melphalan à hautes doses. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la survie globale. Un avantage significatif de survie a été démontré avec la combinaison MPT par rapport aux deux autres traitements (p = 0,0006 par rapport au groupe MP et p = 0,027 par rapport au groupe melphalan à hautes doses, respectivement). En effet, la survie médiane a été de 51,6 ± 4,5 mois après un suivi médian de 51,5 mois pour le groupe MPT, alors qu'elle a été de 33,2 ± 3,2 mois pour le groupe MP et de 38,3 ± 2,7 mois pour le groupe melphalan à haute dose. De même, un avantage significatif a été observé quant à la survie médiane sans progression pour le groupe MPT comparativement aux deux autres groupes (p < 0,0001 et p = 0,0002, respectivement). Celle-ci a été de 27,5 ± 2,1 mois pour le groupe MPT, de 17,8 ± 1,4 mois pour le groupe MP et de 19,4 ± 1 mois pour le groupe melphalan à haute dose. Le taux de meilleure réponse à douze mois a été significativement plus élevé parmi les patients du groupe MPT comparativement aux patients du groupe MP (13 % contre 2 % de réponses complètes, p = 0,0008 et 76 % contre 35 % de réponses au moins partielles, p < 0,0001). Les toxicités hématologiques et non hématologiques de grade 3 ou 4 ont été plus fréquentes dans le groupe melphalan à haute dose. Les effets indésirables suivants, tous de grade 3 ou 4, ont été plus fréquemment observés dans le groupe MPT que dans le groupe MP : neutropénie (48 % contre 26 %, p < 0,0001), thrombose ou embolie (12 % contre 4 %, p = 0,008), constipation (10 % contre 0 %, p < 0,0001), somnolence ou fatigue (8 % contre 0 %, p < 0,0001) et neuropathie périphérique (6 % contre 0 %, p = 0,001). Aucun décès relié au traitement n'est survenu dans le groupe MPT comparativement à 2 % et 5 % respectivement pour les deux autres groupes.

En 2006, **Palumbo *et al.*** ont publié une étude de phase III multicentrique portant sur le MP combiné ou non à la thalidomide pour le traitement de première intention du MM (données probantes de niveau II) [41].

Seuls les patients non admissibles à une greffe ont été recrutés. L'étude a rapporté les résultats des 255 patients ayant complété six mois de suivi (126 patients sans thalidomide et 129 avec thalidomide). Le groupe MP seul a reçu 4 mg/m<sup>2</sup>/jr de melphalan et 40 mg/m<sup>2</sup>/jr de prednisone aux jours 1 à 7 (six cycles de 28 jours). Le groupe MPT a reçu un traitement similaire auquel s'est ajoutée une dose quotidienne fixe de 100 mg de thalidomide. Les objectifs principaux de cette étude étaient d'évaluer la réponse au traitement et la survie sans progression. La durée médiane de traitement à la thalidomide a été de huit mois. Le quart des patients n'a pas terminé les six cycles initialement prévus principalement en raison d'une progression de la maladie ou de toxicités reliées au traitement. L'ajout de thalidomide a permis d'obtenir un meilleur taux global de réponses (76,0 % contre 47,6 %) et de meilleures réponses complètes (15,5 % contre 2,4 %) et partielles (60,4 % contre 45,2 %). Tous ces résultats étaient statistiquement significatifs. Aussi, moins de progression de la maladie a été observée dans le groupe MPT (7,8 % contre 16,7 %). La survie sans progression à deux ans a été de 54 % pour le groupe avec thalidomide et de 27 % pour celui sans thalidomide ( $p = 0,0006$ ). Aucune différence significative n'a été notée pour la survie globale à trois ans (80 % contre 64 %,  $p = 0,19$ ). Plus de patients dans le groupe MP sont décédés en raison de la progression du MM. Plus de toxicités de grade 3 ou 4 ont été observées avec la thalidomide (48 % contre 25 %,  $p = 0,0002$ ). Ces toxicités étaient notamment des événements thrombo-emboliques (11,6 % contre 1,6 %,  $p = 0,001$ ) et des neuropathies périphériques (7,8 % contre 0 %). Il est à noter que le protocole a été amendé afin qu'une anticoagulothérapie prophylactique soit ajoutée (40 mg d'enoxyparine sous-cutané).

En 2005, **Palumbo et al.** ont publié une étude de phase II portant sur la combinaison MPT pour le traitement de première intention du MM (données probantes de niveau IV) [42]. Les patients ont reçu une dose quotidienne fixe de 100 mg de thalidomide ainsi que 4 mg/m<sup>2</sup>/jr de melphalan et 40 mg/m<sup>2</sup>/jr de prednisone aux jours 1 à 7 (six cycles de 28 jours). Quarante-neuf (49) patients ont été recrutés. Après six cycles de traitement, 18 % des patients ont obtenu une réponse complète, 6 % une réponse presque complète et 49 % une réponse partielle. Six pour cent (6 %) des patients n'ont pas obtenu de réponse au traitement et 10 % ont vu leur maladie progresser. Après un suivi médian de 24 mois, la survie globale médiane n'a pas été atteinte et la survie médiane sans progression a été de 30 mois. Les survies globale et sans progression à deux ans ont été estimées à 91 % et 64 %, respectivement. Les principales toxicités de grade 3 ou 4 ont été hématologiques (22,6 %), les thrombo-embolies (18,5 %), les infections (12,2 %) et les neuropathies (8,2 %).

Finalement, au congrès annuel de l'ASH en 2007, **Hulin et al.** ont présenté les résultats préliminaires de l'étude multicentrique de phase III IFM01-01 évaluant la combinaison de MP, avec ou sans thalidomide, pour le traitement de première intention de patients âgés de plus de 75 ans atteints de MM [43]. Deux traitements ont été évalués : 1) douze cycles de six semaines chacun de melphalan à 0,2 mg/kg/jr et de prednisone à 2 mg/kg/jr (jours 1 à 4) combiné à un placebo (groupe MP-placebo) et 2) MP plus une dose quotidienne de 100 mg de thalidomide (groupe MPT). Aucune prophylaxie antithrombotique n'a été administrée. L'objectif principal était d'évaluer la survie globale. Au total, 232 patients ont été recrutés dont 229 ont été évalués (113 patients dans le groupe MPT et 116 dans le groupe MP-placebo). Après un suivi médian de 24 mois, la survie globale médiane a été de  $45,3 \pm 1,6$  mois pour le groupe MPT comparativement à  $27,7 \pm 2,1$  mois pour le groupe MP-placebo ( $p = 0,03$ ). La survie sans progression médiane a été de  $24,1 \pm 2$  mois et  $19 \pm 1,4$  mois pour les groupes MPT et MP-placebo, respectivement ( $p = 0,001$ ). Les taux de réponse complète, très bonne réponse partielle et au moins partielle ont été de 7 %, 22 % et 62 % dans le groupe MPT comparativement à 1 %, 7 % et 31 % dans le groupe MP-placebo, respectivement ( $p < 0,001$ ). Quarante-deux pour cent (42 %) des patients du groupe MPT ont arrêté le traitement en raison de toxicité comparativement à 11 % dans le groupe MP-placebo. Les principales toxicités de grades 2 à 4 ont été la neuropathie périphérique (20 % contre 5 %), la neutropénie (23 % contre 9 %) et la dépression (7 % contre 2 %). Aucune différence significative n'a été observée quant à l'incidence

de TVP (6 % contre 4 %) ou de somnolence (6 % contre 3 %) entre les groupes MPT et MP-placebo, respectivement.

### 3.1.2 *Thalidomide après une chimiothérapie conventionnelle*

Cette section porte uniquement sur les études qui ont mentionné spécifiquement que tous les patients recrutés n'avaient précédemment reçu que de la chimiothérapie conventionnelle. Les études combinant une population de patients ayant été traités antérieurement avec de la chimiothérapie conventionnelle et/ou de la chimiothérapie à haute dose suivie d'une greffe de CSH sont présentées à la section 3.1.4.

#### 3.1.2.1 *Thalidomide en monothérapie*

Aucune étude portant sur l'utilisation de la thalidomide seule après une chimiothérapie conventionnelle n'a été répertoriée.

#### 3.1.2.2 *Thalidomide et dexaméthasone*

**Terpos *et al.*** ont publié en 2005 les résultats d'une étude de phase II portant sur la combinaison de thalidomide et de DEX pour le traitement de 35 patients atteints de MM récidivant ou réfractaire à la chimiothérapie conventionnelle (données probantes de niveau IV) [44]. La thalidomide a été administrée à raison de 200 mg/jr en continu et la DEX à raison de 40 mg/jr pendant quatre jours (cycles de quinze jours). Le nombre médian de traitements antérieurs de chimiothérapie était de deux. Cinquante-six pour cent (56 %) des patients ont obtenu une réponse : 2 % une réponse complète et 54 % une réponse partielle. Huit patients (23 %) n'ont pas obtenu de réponse au traitement et quatre (11 %) ont vu leur maladie progresser. Après un suivi médian de 22 mois, la survie globale médiane a été de 19,5 mois et la survie médiane sans progression, de huit mois. Les principales toxicités de grade 3 ou 4 ont été la TVP (11 %), la constipation (6 %) et la neuropathie périphérique (6 %).

#### 3.1.2.3 *Thalidomide, dexaméthasone et autres agents*

En 2006, **Hussein *et al.*** ont évalué, tel que décrit précédemment, la combinaison de vincristine, de doxorubicine liposomale, de DEX et de thalidomide comme traitement du MM dans une étude de phase II (données probantes de niveau IV) [34]. Cette étude recrutait tant des patients nouvellement diagnostiqués que des patients atteints de MM récidivants ou réfractaires. Les résultats de réponse et de survie présentés dans cette section réfèrent uniquement aux patients ayant été traités pour un MM récidivant ou réfractaire. Cent-cinq (105) patients ont été recrutés, dont 49 étaient atteints d'une maladie récidivante ou réfractaire. La combinaison thérapeutique a été administrée par cycles de 28 jours : 2 mg i.v. de vincristine au jour 1, 40 mg/m<sup>2</sup>/jr i.v. de doxorubicine liposomale au jour 1, 40 mg/jr de DEX aux jours 1 à 4 et de 50 à 400 mg/jr de thalidomide. De la prednisone (50 mg/jr) a été ajoutée à la thalidomide comme traitement d'entretien à la suite d'une réponse au traitement de base. Le suivi médian a été de 28 mois. Soixante-quinze pour cent (75 %) des patients ont obtenu une réponse, dont 20 % une réponse complète et 55 % une réponse partielle. Cinq patients (10 %) n'ont pas obtenu de réponse au traitement et deux (4 %) ont vu leur maladie progresser. Le temps médian de réponse a été de 1,2 mois. La survie globale médiane a été de 39,9 mois et la survie médiane sans progression, de 15,5 mois. Les principales toxicités de grade 3 ou 4 ont été, pour la cohorte complète de patients, la neuropathie (22 %), la neutropénie (14 %) et la pneumonie (12 %).

**Lee *et al.*** ont publié en 2003 les résultats d'une étude de phase II portant sur la combinaison de thalidomide, de DEX, de cisplatine, de doxorubicine, de cyclophosphamide et d'étoposide (DT-PACE)

administrée comme traitement d'induction avant une autogreffe de CSH jumelée à une chimiothérapie à haute dose à base de melphalan (données probantes de niveau IV) [45]. Deux cent trente-six (236) patients ont été recrutés. L'utilisation de la thalidomide à 400 mg/jr, imbriquée dans ce traitement de chimiothérapie, a permis d'obtenir 7 % de réponses complètes, 9 % de réponses presque complètes et 16 % de réponses partielles. De plus, bien que non quantifiée, une amélioration de la condition des patients a été observée chez 54 % d'entre eux. Les principales toxicités de grade 3 ou 4 ont été les infections (13 %), la nausée et les vomissements (6 %) et les thrombo-embolies (5 %). Un traitement d'entretien à base de thalidomide et de DEX a été administré par la suite.

#### *3.1.2.4 Thalidomide et autres agents, excluant la dexaméthasone*

En 2005, **Prince et al.** ont publié une étude multicentrique de phase II portant sur la combinaison de la thalidomide et du celecoxib pour le traitement du MM récidivant ou réfractaire (données probantes de niveau IV) [46]. La thalidomide a été administrée à raison de 200 à 800 mg/jr et le celecoxib à raison de 400 mg/jr. Soixante-six (66) patients ont été recrutés. Quarante-deux pour cent (42 %) des patients ont obtenu une réponse : 3 % une réponse complète et 39 % une réponse partielle. Le temps médian pour obtenir cette réponse a été de 2,5 mois. Également, 48 % des patients n'ont pas obtenu de réponse au traitement et 5 % ont vu leur maladie progresser. Après un suivi médian de 20 mois, la survie globale médiane a été de 21,4 mois et la survie médiane sans progression de 6,8 mois. Les survies globale et sans progression à un an ont été estimées à 65 % et 37 %, respectivement. Les principales toxicités de grade 3 ou 4 ont été la constipation (17 %), l'œdème (14 %), les neuropathies sensitives (11 %), la fatigue (8 %) et les éruptions cutanées (6 %). Il est à noter que l'échantillon initialement prévu a dû être augmenté à 66 patients car l'analyse intérimaire des 20 premiers patients recrutés a démontré que 30 % d'entre eux ont interrompu le traitement pour cause d'œdème périphérique.

### *3.1.3 Thalidomide en thérapie d'entretien après une autogreffe de cellules souches*

#### *3.1.3.1 Thalidomide en monothérapie*

En 2007, **Abdelkefi et al.** ont publié une étude de phase III multicentrique à faible puissance comparant l'efficacité d'une greffe tandem à l'utilisation de la thalidomide comme traitement d'entretien à la suite d'une autogreffe de CSH (données probantes de niveau II) [47]. Un total de 195 patients âgés de 60 ans et moins et atteints d'un MM non traité ont été recrutés : 97 ont subi une greffe tandem et 98 ont reçu 100 mg/jr de thalidomide en traitement d'entretien après une autogreffe pour une période de six mois. Tous les patients ont reçu une combinaison de thalidomide (200 mg/jr pendant 75 jours) et de DEX (20 mg/m<sup>2</sup>) comme traitement d'induction. En cas de rechute ou de progression de la maladie, les patients ayant subi une greffe tandem ont reçu 200 mg/jr de thalidomide, alors que les autres patients ont subi une deuxième greffe. Parmi les patients attribués au groupe greffe tandem, 82 % d'entre eux ont subi cette double greffe et 19 % ont reçu un traitement de thalidomide à la suite d'une rechute ou d'une progression de la maladie. Quarante-vingt pour cent (80 %) des patients attirés au deuxième groupe ont reçu un traitement d'entretien à base de thalidomide. Les objectifs primaire et secondaire étaient la survie globale et la survie sans progression, respectivement. Après un suivi médian de 33 mois, la survie globale à trois ans a été estimée à 63 % pour le groupe greffe tandem et à 88 % pour le groupe entretien ( $p = 0,052$ ). La survie sans progression estimée à trois ans était de 57 % contre 85 %, respectivement pour ces deux groupes ( $p = 0,038$ ). Peu de toxicités de grade 3 ou 4 ont été observées parmi les patients traités avec la thalidomide en entretien : 4 % de neuropathies périphériques, 3 % de fatigue et 1 % de constipation. Un arrêt de traitement a été nécessaire chez 9 % des patients en raison de toxicité de la thalidomide. Cette étude démontre qu'un

traitement d'entretien de six mois avec la thalidomide à la suite d'une autogreffe de CSH semble supérieur à une greffe tandem, mais n'évalue pas s'il y a un avantage de ce traitement d'entretien après une greffe tandem.

**Martino *et al.*** ont publié en 2007 les résultats d'une étude de phase II évaluant l'efficacité de la thalidomide à faible dose comme traitement d'entretien à la suite d'une chimiothérapie intensive et d'une double autogreffe de CSH chez dix-sept patients atteints de MM (données probantes de niveau IV) [48]. Les patients ont reçu 100 mg/jr de thalidomide comme traitement de maintenance et ce, jusqu'à l'apparition de toxicités reliées au traitement ou la progression de la maladie (durée médiane de traitement de treize mois). Le suivi médian, à partir de la deuxième autogreffe, a été de 36 mois. Le taux global de meilleures réponses après le traitement à la thalidomide a été de 76,5 % : 23,5 % de réponses complètes et 52,9 % de réponses presque complètes. Ce taux global de meilleures réponses a été de 47,1 % après la deuxième autogreffe mais avant l'ajout de la thalidomide. Calculée à partir de la deuxième autogreffe, la survie globale à quatre ans a été estimée à  $60,9 \pm 12,8$  %. La survie sans progression médiane a été de 46,6 mois et la survie sans progression à 4 ans a été estimée à  $38,1 \pm 14,2$  %. L'incidence cumulative de toxicités de grades 3 et 4 reliées à la thalidomide a été de 76,5 % : ischémie transitoire (18 %), neuropathie périphérique (12 %), fatigue (12 %), infections opportunistes graves dont 6 % dues au virus de l'herpès et 6 %, au virus de la varicelle, neutropénie (6 %), décompte plaquettaire bas (6 %), impuissance érectile (6 %) ainsi que toxicité gastro-intestinale avec anorexie et perte de poids (6 %). Aucun cas de TVP ni décès relié à la thalidomide n'a été rapporté.

En 2006, **Sahebi *et al.*** ont publié une étude de phase II évaluant la thalidomide comme traitement d'entretien à la suite d'une greffe autologue de CSH (données probantes de niveau IV) [49]. Vingt-neuf (29) patients ont été recrutés. Six à huit semaines suivant l'autogreffe, ils ont reçu de 50 à 400 mg/jr de thalidomide pendant un maximum de dix-huit mois. À cela s'est également ajouté 50 mg/jr de vitamine B<sub>6</sub> et une dose mensuelle de biphosphonates. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la thalidomide dans ce contexte. Le suivi médian a été de 27,7 mois. Après six mois de traitement, dix patients (34 %) ont obtenu une réponse complète, trois (10 %) une réponse presque complète et sept (24 %), une réponse partielle. Également, 17 % des patients n'ont pas obtenu de réponse au traitement et 10 % ont vu leur maladie progresser. La durée médiane de traitement a été de onze mois. La survie globale à deux ans a été estimée à 83 % et la survie sans progression, à 49 %. Six décès ont été rapportés, mais aucun ne serait relié au traitement. Les principales toxicités de grade 3 ont été la neuropathie périphérique (7 %) et la fatigue (7 %).

**Santos *et al.*** ont publié en 2004 leurs travaux portant sur le traitement d'entretien par la thalidomide chez douze patients après une autogreffe de CSH (données probantes de niveau IV) [50]. Dès qu'ils récupéraient des toxicités induites par la chimiothérapie à haute dose, les patients ont reçu 100 à 400 mg/jr de thalidomide pendant une année. Au cours d'un suivi médian de 68 semaines, huit patients (73 %) ont obtenu une réponse complète et trois (27 %), une réponse partielle. Aucune toxicité de grade 3 ou 4 n'a été rapportée. Les principales toxicités de grade 1 ou 2 ont été la constipation (83 %), la somnolence (42 %) et les éruptions cutanées (33 %).

En 2004, **Richardson *et al.*** ont évalué la thalidomide comme traitement de consolidation et d'entretien à la suite d'une récurrence survenant après une greffe de CSH dans une étude de phase II multicentrique (données probantes de niveau IV) [51]. Trente (30) patients ont reçu quotidiennement de 200 à 600 mg de thalidomide pendant douze semaines puis une dose fixe de 200 mg/jr jusqu'à un an. Le tiers des patients ont obtenu une réponse partielle. La durée médiane de cette réponse a été de six mois. Également, 17 % des patients n'ont pas obtenu de réponse au traitement et 27 % ont vu leur maladie progresser. Après un suivi médian de sept mois, la survie globale médiane n'a pas été atteinte et la survie médiane sans

progression a été de six mois. Les principales toxicités de grade 1 ou 2 ont été la constipation (43 %), la fatigue (37 %), les éruptions cutanées (33 %) et les neuropathies (30 %). Aussi, 7 % de neuropathies de grade 3 ont été observées.

En 2001, **Tosi et al.** ont évalué la thalidomide comme traitement d'entretien après une autogreffe simple ou double chez onze patients atteints de MM avancé (données probantes de niveau IV) [52]. La dose initiale de thalidomide était de 100 mg/jr, jusqu'à un maximum de 800 mg/jr selon la tolérance, administrée à la suite d'une récurrence post-greffe. Le taux global de réponses a été de 36 % (réponses partielles uniquement). Aussi, 27 % de maladie en progression a été observée. Les principales toxicités de grade 3 ou 4 ont été la léthargie (33 %), la constipation (25 %) et l'œdème (17 %).

### 3.1.3.2 *Thalidomide et dexaméthasone*

**Alexanian et al.** ont publié en 2002 les résultats d'une étude de phase II portant sur la combinaison de thalidomide et de DEX pour le traitement de consolidation de 21 patients atteints de MM après une chimiothérapie intensive (données probantes de niveau IV) [53]. Avant de recevoir la thalidomide, une diminution puis une stabilité de la paraprotéine devaient être observées chez tous les patients durant une période d'au moins quatre mois. La thalidomide a été administrée à raison de 100 à 300 mg/jr et la DEX à raison de 20 mg/m<sup>2</sup>/jr pendant douze jours (cycles de 28 jours). Quatre-vingt-un pour cent (81 %) des patients ont obtenu une réponse : 19 % une réponse complète et 62 % une réponse partielle. Quatre patients (19 %) n'ont pas obtenu de réponse au traitement. Les principales toxicités de grades 1 à 4 ont été la constipation (86 %), la fatigue (67 %), l'œdème (17 %) et la paresthésie des membres inférieurs (14 %).

Au congrès annuel de l'ASH en 2007, **Offidani et al.** ont présenté des résultats d'une étude de phase III comparant la combinaison thal-DEX à celle d'INF- $\alpha$  et DEX comme traitement d'entretien chez des patients atteints de MM nouvellement diagnostiqué ou récidivant après un traitement ThaDD [54]. Cent (100) patients ont été recrutés (50 dans chaque groupe). Les patients ont été randomisés entre les deux groupes si une réponse mineure avait minimalement été obtenue après la thérapie d'induction. Les patients ont reçu 100 mg/jr de thalidomide et 20 mg/jr de DEX (4 jrs/mois) ou 3 x 10<sup>6</sup> U d'INF- $\alpha$  (3 fois/sem.) jumelé à la même posologie de DEX. Les deux groupes de patients ont été jumelés selon les taux de réponse au traitement et les facteurs pronostiques. Après un suivi médian de deux ans, la maladie de 60 % des patients du groupe INF- $\alpha$  et de 33 % de ceux du groupe thalidomide a rechuté ( $p = 0,009$ ). Le temps avant la progression de la maladie a été significativement plus élevé pour les patients traités avec la thalidomide (44 % contre 23 %,  $p = 0,024$ ). La survie globale à trois ans a été de 67 % et 46 % pour les groupes thalidomide et INF- $\alpha$ , respectivement ( $p = 0,030$ ). Le traitement d'entretien a permis d'améliorer le taux de réponse obtenu avec le traitement d'induction chez 11 % des patients traités avec la thalidomide et chez 10 % de ceux traités avec l'INF- $\alpha$  ( $p = 0,832$ ). L'utilisation de la thalidomide a provoqué plus de neurotoxicités, alors que l'INF- $\alpha$  a engendré plus fréquemment les effets indésirables suivants : fièvre, anorexie, perte de poids, fatigue, toxicités hématologiques, dysfonctionnement cardiaque et dysfonctionnement hépatique. Un arrêt de traitement a été observé chez 8 % des patients traités avec la thalidomide et 26 % de ceux traités avec l'INF- $\alpha$  ( $p = 0,017$ ).

### 3.1.3.3 *Thalidomide, dexaméthasone et autres agents*

Aucune étude portant sur l'utilisation de la thalidomide combinée à la DEX et à d'autres agents en thérapie d'entretien après une autogreffe de cellules souches n'a été répertoriée.

### 3.1.3.4 *Thalidomide et autres agents, excluant la dexaméthasone*

**Attal *et al.*** ont publié en 2006 une étude de phase III (IFM99-02) portant sur le rôle de la thalidomide en traitement d'entretien après autogreffe de CSH (données probantes de niveau IV) [55]. Deux mois après une chimiothérapie à haute dose avec autogreffes de CSH faites en tandem, 597 patients de moins de 65 ans, et pour lesquels aucune progression de la maladie n'a été observée, ont été randomisés dans l'un des groupes suivants : 1) aucun traitement d'entretien, 2) pamidronate seul et 3) pamidronate et thalidomide. Les patients devaient présenter soit un niveau de  $\beta$ -2 microglobuline inférieur ou égal à 3 mg/L et aucune délétion du chromosome 13, soit être en présence d'un seul de ces deux facteurs de risque. Une réponse complète ou une très bonne réponse partielle ont été obtenues chez 55 %, 57 % et 67 % des patients pour les trois groupes, respectivement ( $p = 0,03$ ). La survie sans évènement à 3 ans a été estimée à 36 %, 37 % et 52 % ( $p < 0,009$ ). Quant à elle, la survie sans progression à 3 ans a été estimée à 38 %, 39 % et 51 % ( $p < 0,008$ ). La survie relative à quatre ans a été significativement plus élevée dans le groupe avec thalidomide (77 %, 74 % et 87 %;  $p < 0,04$ ). Une analyse planifiée de sous-groupes a démontré que les patients sans délétion du chromosome 13 et ceux avec une réponse moindre que très bonne bénéficiaient de la thalidomide en traitement d'entretien.

**Stewart *et al.*** ont publié en 2004 une étude multicentrique randomisée de phase II évaluant l'efficacité de deux doses distinctes de thalidomide combinée à la prednisone comme traitement d'entretien à la suite d'une autogreffe de CSH (données probantes de niveau IV) [56]. Parmi les 77 patients recrutés, 45 ont reçu une dose de 200 mg/jr de thalidomide et 22, une dose de 400 mg/jr de thalidomide. Tous les patients ont également reçu 50 mg/jr de prednisone aux jours alternes. Cette étude n'a pas été élaborée en prévision de comparer les deux groupes selon les résultats de réponse et de survie, mais plutôt selon la tolérance et la compliance au traitement. Une réponse complète ou presque complète a été obtenue chez 38 % des patients. Après un suivi médian de 36,8 mois, la survie globale à un an a été estimée à 91 %. La survie médiane sans progression a été de 32,3 mois et elle a été estimée à 81 % à un an. Seuls les patients ayant reçu une dose de 200 mg/jr de thalidomide ont satisfait à la définition de tolérance au traitement d'entretien (absence de réduction ou d'arrêt du traitement pour toxicité chez au moins 65 % des patients durant une période de six mois).

Finalement, en 2006, **Spencer *et al.*** ont présenté au congrès de l'ASH la première analyse de l'étude ALLG MM6, une étude de phase III multicentrique évaluant l'efficacité de la thalidomide combinée ou non à la prednisolone comme traitement d'entretien à la suite d'une autogreffe de CSH [57]. Un total de 243 patients qui ne présentaient aucun signe de progression de la maladie six semaines après une autogreffe de CSH a été recruté. Les patients ont reçu 50 mg/jr de prednisolone, aux deux jours, jusqu'à la progression de la maladie avec ( $n = 114$ ) ou sans ( $n = 129$ ) 200 mg/jr de thalidomide (durée maximale de douze mois). Tous les patients ont reçu un traitement prophylactique d'acide zolédronique (4 mg/jr à tous les 28 jours). Les objectifs primaire et secondaire étaient la survie sans progression et la survie globale, respectivement. L'âge médian des patients était de 57 ans. Pour les deux groupes, le suivi médian a été de deux ans. La survie sans progression a été supérieure dans le groupe traité avec la thalidomide et la prednisolone comparativement à celle du groupe traité avec la prednisolone seule ( $p = 0,0003$ ). La survie sans progression estimée à trois ans était de 35 % contre 25 %, respectivement pour ces deux groupes. Malgré une tendance vers une amélioration de la survie globale à trois ans en faveur de la combinaison thalidomide et prednisolone (84 % contre 75 %), ce résultat n'était pas statistiquement significatif ( $p = 0,10$ ). Les toxicités neurologiques étaient plus communes chez les patients ayant reçu de la thalidomide combinée à la prednisolone mais aucune différence quant aux toxicités thrombo-emboliques et rénales n'a été observée.

### 3.1.4 *Thalidomide après une chimiothérapie conventionnelle et/ou une chimiothérapie à haute dose suivie d'une greffe de cellules souches*

Toutes les études répertoriées dans cette section sont des études de phase II, que nous évaluons toutes comme étant des données probantes de niveau IV.

#### 3.1.4.1 *Thalidomide en monothérapie*

Dix-sept études, publiées entre 1999 et 2006, ont évalué la thalidomide en monothérapie chez des patients atteints de MM récidivant ou réfractaire à la chimiothérapie conventionnelle ou à la chimiothérapie à haute dose suivie d'une autogreffe de CSH ou à une allogreffe de CSH [58-74]. Tous les protocoles utilisés prévoyaient une augmentation de la dose de la thalidomide en fonction de la tolérance du patient à ce traitement. Les détails de ces études sont présentés à l'Annexe V.

Ces études ont chacune évalué entre 12 et 169 patients atteints de MM récidivant ou réfractaire. Lorsque mentionné, le nombre médian de thérapies antérieures variait entre deux et quatre [58, 62, 67, 68, 70, 71, 73]. Toutes les études ont mentionné qu'un certain pourcentage des patients recrutés avaient été candidats pour une autogreffe de CSH (entre 4 et 90 % des patients). Bien que moins nombreuses, certaines études ont mentionné avoir recruté 3 à 8 % de patients qui avaient subi une allogreffe de CSH [64, 67, 69] et 4 % de patients traités par radiothérapie [70].

Les taux globaux de réponses ont varié entre 13 et 59 % : 1 à 46 % de réponses complètes et 8 à 59 % de réponses partielles. Également, entre 6 et 33 % des patients n'ont pas obtenu de réponse au traitement et entre 13 et 46 % ont vu leur maladie progresser. La survie globale médiane a été de 12,4 à 22 mois [58, 61-63, 68] et la survie médiane sans progression, de 12 à 15,7 mois [62, 63, 65, 74]. La survie globale à un an a été estimée entre 49 et 86 % [60, 65, 66, 68, 74], alors que la survie sans progression ou sans événement a été entre 22 et 50 % [66, 68, 74]. Les principales toxicités de grade 3 ou 4 ont été la constipation (6 à 58 %), les toxicités hématologiques (6 à 31 %), la somnolence, la léthargie et la somnolence (8 à 34 %), la fièvre (17 %), les neuropathies (6 à 28 %), les éruptions cutanées (6 à 11 %), les événements thrombo-emboliques (8 à 10 %) et les infections (5 %).

#### 3.1.4.2 *Thalidomide et dexaméthasone*

Neuf études ont évalué la combinaison de thalidomide et de DEX pour le traitement de patients atteints de MM récidivant ou réfractaire à la chimiothérapie conventionnelle ou à la chimiothérapie à haute dose suivie d'une autogreffe de CSH [75-83]. Quatre études ont prévu l'administration d'une dose quotidienne fixe de thalidomide de 100 mg [76, 79, 80, 83], alors que les autres études ont prévu une augmentation de la dose en fonction de la tolérance du patient à ce traitement. La DEX a généralement été administrée à raison de 40 mg/jr ou de 20 mg/m<sup>2</sup>/jr, pendant quatre ou cinq jours par cycle.

Entre 20 et 120 patients ont été recrutés. Plusieurs d'entre eux avaient été candidats pour une autogreffe de CSH (entre 4 et 45 % des patients) [75-79, 81, 82] et deux études ont rapporté que 19 et 25 % des patients recrutés avaient subi un traitement de radiothérapie [76, 79]. Deux autres études ont chacune recruté 24 % de patients ayant déjà reçu de la thalidomide [78, 81].

Entre 41 et 66 % des patients ont répondu au traitement : 3 à 17 % de réponses complètes et 20 à 60 % de réponses partielles. Entre 18 et 28 % des patients n'ont pas obtenu de réponse au traitement et entre 9 et 25 % ont vu leur maladie progresser. La survie globale médiane a varié entre 12,6 et 38 mois [75, 77, 79-83] et la survie médiane sans événement ou sans progression, entre 6,2 et 12 mois [75, 77, 80, 83]. Une étude a rapporté une survie globale à un an : celle-ci a été estimée à 66 % [77]. Une autre étude a rapporté

une survie à deux ans de 50,1 % [75]. Les principales toxicités de grade 3 ou 4 ont été la constipation, la somnolence, la fatigue, la léthargie et la somnolence, les infections et les événements thrombo-emboliques.

### 3.1.4.3 *Thalidomide, dexaméthasone et autres agents*

Parmi les dix études répertoriées dans cette catégorie, sept combinaisons thérapeutiques différentes ont été utilisées : thalidomide et DEX combinées à la doxorubicine liposomale [84], au bortézomib [85], au melphalan et au bortézomib [86], à l'incadronate [87], à la cyclophosphamide [88-91], au G3139<sup>c</sup> [92] ou à la cyclophosphamide et l'étoposide [93]. Parmi ces combinaisons, celle de thalidomide, de DEX, de melphalan et de bortézomib était utilisée comme traitement d'induction. Sept études ont prévu l'administration d'une dose quotidienne fixe de 100, 200, 300 ou 400 mg de thalidomide [84-88, 90, 93], alors que les trois autres études ont prévu une augmentation de la dose en fonction de la tolérance du patient à ce traitement [89, 91, 92]. La DEX a généralement été administrée à raison de 40 mg/jr ou de 20 mg/m<sup>2</sup>/jr, pendant quatre, huit ou douze jours par cycle.

Entre 12 et 71 patients ont été recrutés par étude. Toutes les études ont recruté un certain pourcentage de patients ayant subi une autogreffe de CSH (entre 11 et 100 % des patients). Trois études ont rapporté avoir recruté entre 3 à 11 % de patients qui avaient subi une allogreffe de CSH [85, 88, 92] et entre 22 à 50 % de patients traités par radiothérapie [85, 88, 91]. Cinq études ont aussi recruté entre 19 % et 100 % de patients ayant déjà reçu de la thalidomide [85-87, 90, 92].

Les diverses combinaisons thérapeutiques utilisées ont permis d'observer des taux globaux de réponses variant entre 53 et 92 %, les plus hauts taux étant observés avec l'ajout de doxorubicine liposomale [84] ou de cyclophosphamide [88, 91, 93]. Dans le contexte de traitement d'induction, la combinaison thérapeutique utilisée a permis d'obtenir un taux global de réponses de 85 % (en tenant compte d'une réponse marginale de 19 %) [86]. Les survies globales médianes ont varié de 17,4 à 19 mois [84, 90-92], les survies globales à un an de 63 à 79 % [84, 93], les survies médianes sans progression de 6 à 22 mois [84, 86, 90-93] et les survies sans progression à un an de 60 à 70 % [84, 93]. La toxicité de grade 3 ou 4 la plus souvent rapportée a été la neutropénie (variant de 8 à 100 %).

### 3.1.4.4 *Thalidomide et autres agents, excluant la dexaméthasone*

Huit études ont évalué l'efficacité de la thalidomide combinée à la prednisone [94, 96], au melphalan [96, 98, 99], à la cyclophosphamide [94, 97], à l'IFN [95, 100] ou au pamidronate [101]. À l'exception d'une étude qui prévoyait l'administration d'une dose fixe de 200 mg/jr de thalidomide [94], toutes les autres ont prévu une augmentation de la dose de thalidomide en fonction de la tolérance du patient à ce traitement.

Ces huit études ont chacune porté sur 13 à 75 patients. Toutes comportaient entre 6 et 67 % de patients ayant subi une autogreffe de CSH. Deux études ont également recruté entre 5 et 8 % de patients qui avaient subi une allogreffe de CSH [100, 101]. Une étude comptait 7 % de patients traités en première intention [98], une autre, 8,1 % de patients déjà traités avec la thalidomide [94].

La thalidomide combinée à divers agents autres que la DEX a permis d'obtenir des taux globaux de réponses se situant entre 19 et 81 %. La combinaison de la thalidomide à la cyclophosphamide [94, 97], à la prednisone [94] ou au melphalan seul [99] a induit les plus hauts taux de réponse. La survie globale médiane se situe autour de 14 mois [95, 96, 98, 100], alors que la survie médiane sans événement ou sans

---

<sup>c</sup> Le G3139 est un antisens Bcl-2 qui cible l'ARNm de Bcl-2. Bcl-2 est un régulateur du sentier apoptotique mitochondrial impliqué dans la chimiorésistance.

progression varie entre 1,5 et 30 mois [94-97, 99, 100]. Seule une étude portant sur la combinaison de thalidomide et d'IFN a rapporté des taux estimés de survie à un an : la survie globale a été de 56 % et la survie sans progression, de 23 % [100]. Les principales toxicités de grade 3 rapportées ont été la neutropénie, la fatigue, la constipation, la thrombocytopénie et les infections.

### 3.1.5 *Thalidomide après une allogreffe de cellules souches*

Aucune étude portant sur l'utilisation de la thalidomide après une allogreffe de CSH n'a été répertoriée.

## 3.2 **Innocuité**

Les principaux effets indésirables de grade 1 ou 2 reliés à l'utilisation de la thalidomide seule ou en combinaison ont été les neuropathies périphériques, la somnolence, la fatigue et la constipation. Toutefois, ceux-ci sont généralement bien tolérés et, pour la plupart, ils dépendent de la dose [74]. En fait, une grande partie de ces effets semble pouvoir être évitée si le traitement débute à faible dose (50 à 100 mg/jr) et si celle-ci n'est augmentée que selon la tolérance du patient. À cet égard, Singhal *et al.* ont démontré que 25 % des patients n'ont eu aucun effet indésirable avec des doses quotidiennes de 200 mg, alors que tous les patients ont ressenti des effets indésirables de grade 1 ou 2 à de plus fortes doses (400 à 800 mg/jr) [74]. Par conséquent, l'apparition de certains de ces effets indésirables peut être contrecarrée par une réduction de la dose. Une intolérance à la thalidomide a été remarquée chez 5 à 11 % des patients [66, 74, 83].

L'étude randomisée IFM01-02 a comparé deux doses quotidiennes de thalidomide, 100 mg contre 400 mg, chez des patients myélomateux ayant une maladie réfractaire et récidivante [111]. En plus d'avoir démontré que la survie à un an était similaire au prix de la nécessité plus fréquente de l'ajout de DEX, cette étude a démontré une toxicité significativement moindre à plus faibles doses. En effet, l'incidence de la somnolence de grades 2 ou plus était de 13 % contre 33 % ( $p < 0,001$ ), celle de la constipation, de 28 % contre 40 % ( $p = 0,01$ ) puis celle des neuropathies périphériques, de 19 % contre 32 % ( $p = 0,05$ ). Toutefois, l'incidence des phénomènes thromboemboliques dans cette étude ne semble pas être dépendante de la dose.

L'effet sédatif de la thalidomide peut par contre être amoindri si le traitement est administré avant le coucher. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été relativement rares, les principaux étant les événements thromboemboliques, les neuropathies périphériques, la constipation, la somnolence, les étourdissements, la léthargie et les éruptions cutanées (voir les Annexes II à IV). Il est à noter que les effets indésirables de grade 3 ou 4 sont très peu nombreux lors de traitement à la thalidomide à doses moindres (50 à 200 mg/jr) [83].

Les neuropathies sont bien décrites avec l'utilisation de la thalidomide. Le risque de neuropathie augmente avec l'âge, le sexe féminin, la présence de neuropathies préexistantes, l'utilisation concomitante d'autres agents neurotoxiques et la durée d'utilisation de la thalidomide. Ainsi, l'incidence de neuropathies cliniquement significatives est beaucoup plus faible lorsque la thalidomide est utilisée en première intention sur une courte période qu'en maladie récidivante ou réfractaire, où son utilisation se fait sur des périodes souvent prolongées. L'incidence de neuropathies peut atteindre jusqu'à 70 % des patients traités durant plus de six mois. La thalidomide cause des dommages axonaux, ce qui explique le peu de réversibilité de cette atteinte [112]. Ces neuropathies se manifestent par une atteinte préférentiellement sensitive, mais parfois motrice ou autonome.

Des complications thromboemboliques sont bien décrites avec la thalidomide. Sans thromboprophylaxie, l'incidence de thrombose est tout au plus de 3 % lorsque la thalidomide est utilisée seule [62, 66, 67, 71, 72], de 12 à 26 % lorsque combinée à la DEX [27] et de 27 à 30 % lorsque combinée à la doxorubicine

[113]. Aucune étude randomisée n'a comparé la thalidomide avec ou sans thromboprophylaxie. La warfarine à faible dose ne semble pas protéger autant que l'utilisation de warfarine en visant un ratio normalisé international thérapeutique situé entre 2 et 3 [26]. Dans l'étude de **Palumbo et al.**, les 65 premiers patients randomisés dans le groupe thalidomide et MP n'ont pas reçu de thromboprophylaxie et ont eu une incidence de thrombose de 20 % [41]. Par la suite, une thromboprophylaxie à l'enoxaparine a été utilisée et l'incidence de thrombose a diminué à 3,1 %. L'utilisation d'aspirine semble diminuer l'incidence des phénomènes thromboemboliques [114]. À cet égard, une seule étude a comparé l'efficacité de l'enoxaparine (40 mg/jr), de l'aspirine (100 mg/jr) et du coumadin (1,25 mg/jr) chez des patients recevant, en traitement de première intention, soit une chimiothérapie à base de thalidomide soit une combinaison de bortézomib et de MP. Cette étude a démontré que l'utilisation de l'héparine de faible poids moléculaire ou de coumadin est associée à une incidence moindre de thromboses comparativement à l'aspirine et que l'incidence de saignements est moindre avec l'héparine de faible poids moléculaire [115]. Un point intéressant à observer est la survenue précoce des phénomènes thrombo-emboliques qui se produisent dans les premiers mois.

Dans l'étude de **Rajkumar et al.**, l'incidence de décès était similaire pour le groupe thal-DEX et pour le groupe DEX seule [21]. Dans cette étude, bien que le taux de phénomènes thromboemboliques était significativement plus important dans le groupe avec thalidomide (17 % contre 3 %,  $p < 0,001$ ), aucun décès n'est survenu pour cette raison. Dans l'étude de **Palumbo et al.**, il y a eu 16 % de décès associés au traitement MP et thalidomide comparativement à 21 % de décès associés au traitement MP sans thalidomide [41]. Toutefois, dans les neuf premiers mois, plus de décès associés au traitement combiné de thalidomide et MP ont été observés. Le corollaire est qu'il y a eu davantage de progression de la maladie et de décès associés à la progression dans le groupe MP. Un seul des décès du groupe thalidomide et MP a été relié à un phénomène thrombo-embolique. À noter toutefois que pour la majeure partie de l'étude, il y avait une thromboprophylaxie associée au traitement. Dans l'étude de **Facon et al.**, le traitement combiné de thalidomide et de MP a été bien toléré et moins de décès ont été observés dans ce groupe (27 %) comparativement aux groupes témoins (45 % chacun) [40]. De façon similaire à l'étude de **Palumbo et al.**, l'étude de **Hulin et al.** démontre que, bien qu'il y ait eu plus de toxicités dans le groupe MPT, le nombre de décès associés au traitement est similaire entre les deux groupes [43]. Il faut toutefois noter qu'au moment de la présentation de l'étude au congrès de l'ASH, plus de décès par progression de la maladie avaient été observés dans le groupe MP (37 %) que dans le groupe MPT (24 %).

Finalement, il importe de rappeler que la thalidomide est un agent tératogène [16]. Des précautions sont donc nécessaires lors de son utilisation chez les femmes en âge de procréer.

### 3.3 Revues de littérature

#### 3.3.1 Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS)

L'OCCETS a effectué une évaluation préliminaire des écrits portant sur la thalidomide dans le traitement du MM publiés entre janvier 1966 et septembre 2003 [104]. Ce rapport a été publié en janvier 2004. Le but de cette étude était de faire le point sur l'état des connaissances de l'efficacité thérapeutique de la thalidomide dans le traitement du MM et d'en déterminer les effets néfastes potentiels. Les lignes directrices publiées par le *British Committee for Standards in Haematology* de la BSH ont été recensées, de même que 46 études (32 prospectives, 11 rétrospectives, une série de cas, une transversale et une cas-témoin).

Les conclusions du rapport sont à l'effet que la thalidomide provoque une réponse biochimique chez les patients dont la plupart des traitements disponibles ont échoué. Les principaux effets indésirables de la

thalidomide sont la constipation, la somnolence, les éruptions cutanées, la fatigue et les neuropathies périphériques. Le rapport stipule également que « des essais cliniques prospectifs sont nécessaires pour déterminer la dose optimale et le calendrier des cures de thalidomide, ainsi que sa place au sein de l'arsenal thérapeutique formé des glucocorticoïdes, de la chimiothérapie et de la greffe de CSH, à la fois dans le traitement du MM non traité et du MM récidivant ou réfractaire, et afin d'élucider ses mécanismes d'action ».

### 3.3.2 *Agency for Healthcare Research and Quality*

L'*Agency for Healthcare Research and Quality* a publié un rapport portant l'évaluation de l'efficacité de la thalidomide dans le traitement du MM en novembre 2005 [105]. Soixante-treize (73) études portant sur l'efficacité de la thalidomide dans ce contexte ont été répertoriées (45 études publiées et 28 abrégés de communication). Les principaux constats tirés de ce rapport sont :

1. La thalidomide est active tant pour le MM non traité que pour le MM récidivant ou réfractaire;
2. De façon générale, les taux de réponse et la survie sont meilleurs si la thalidomide a été combinée à la DEX;
3. Les taux de réponse et la survie estimée ne semblent pas substantiellement différents de ceux obtenus avec les combinaisons de vincristine, de carmustine, de cyclophosphamide, de melphalan et de prednisone ou de vincristine, de doxorubicine et de DEX (VAD).

## 3.4 **Recommandations pour la pratique clinique**

### 3.4.1 *British Society for Haematology*

En 2003, le *British Committee for Standards in Haematology* de la BSH a publié un guide d'utilisation de la thalidomide dans le traitement du MM [106]. Les conclusions et recommandations (non gradées) du comité étaient les suivantes :

1. La thalidomide constitue un traitement acceptable pour les patients ayant un MM réfractaire ou ayant connu une rechute;
2. Les patients qui ne répondent pas à la thalidomide en monothérapie peuvent répondre à une combinaison de thalidomide et de DEX;
3. Il n'est pas possible d'établir de recommandation concernant le dosage approprié de thalidomide. Cependant, la majorité des patients répondent à des doses de 300 à 400 mg ou moins et la plupart des patients ne tolèrent pas des doses supérieures à 600 mg;
4. La thalidomide en monothérapie ou en combinaison avec la DEX ne devrait être administrée à des patients chez qui la maladie est nouvellement diagnostiquée que dans un contexte de recherche clinique;
5. Il y a un risque accru d'événements thromboemboliques veineux chez les patients traités avec une combinaison de thalidomide et de DEX ou d'autres agents, variant en fonction des groupes de patients et des protocoles;
6. Les mécanismes pro-thrombotiques ne sont pas expliqués et il n'est pas possible actuellement d'établir de recommandation ferme concernant la prophylaxie anti-thrombotique;

7. Il n'est pas pertinent de conduire de façon routinière des études de conduction nerveuse en série chez les patients ayant un myélome, mais la vigilance clinique est essentielle pour éviter de la neurotoxicité grave.

### 3.4.2 *British Society for Haematology et Nordic Myeloma Study Group*

Les recommandations suivantes ont été émises par la BSH en collaboration avec le *Nordic Myeloma Study Group* [107] en 2005 :

1. La thalidomide ne devrait être utilisée en première intention qu'en contexte de recherche clinique (grade C<sup>d</sup>, niveau de preuve IV);
2. La thalidomide pourrait être utilisée sans modification de dose chez les patients avec insuffisance rénale, mais des données supplémentaires doivent être obtenues avant d'en faire une recommandation officielle;
3. Pour la majorité des patients récidivant à la suite d'un traitement initial à base de MP, la chimiothérapie suivante la plus appropriée est le melphalan avec ou sans prednisone (grade B<sup>e</sup>, niveau de preuve III). La thalidomide devrait être considérée pour le traitement des autres patients (grade B, niveau de preuve IIa). Il est approprié de commencer le traitement de ces patients avec la thalidomide seule puis d'y ajouter la DEX si aucune réponse n'est obtenue après six à huit semaines de traitement (grade C, niveau de preuve IV). Aucune recommandation ne peut être émise quant à la durée du traitement.

### 3.4.3 *European Society for Medical Oncology (ESMO)*

En 2007, l'ESMO a publié des recommandations cliniques concernant le diagnostic, le traitement et le suivi des patients atteints de MM [108]. La seule recommandation en lien avec la thalidomide est à l'effet que la thalidomide, seule ou en combinaison avec le bortézomib ou de hautes doses de DEX, peut s'avérer une thérapie très efficace pour les patients atteints d'un MM récidivant ou réfractaire (données probantes de niveau IV, grade de recommandation B). Il est par ailleurs mentionné que, dans un contexte de traitement de première intention, l'ajout de thalidomide à la combinaison MP s'avèrerait plus efficace que le traitement de MP seul et que la combinaison de thalidomide et de DEX serait plus avantageuse que la combinaison classique de VAD. Ces propos ne font toutefois pas l'objet d'une recommandation gradée par l'ESMO.

## 3.5 Consensus d'experts

### 3.5.1 *British Columbia Cancer Agency (BCCA)*

Le 3 août 2006, la BCCA a mis à jour son guide portant sur les désordres sanguins, dans lequel est incluse une section sur le MM [109]. Il est mentionné dans ce guide que la thalidomide, administrée à raison de 50 à 200 mg/jr *per os*, peut être considérée comme traitement secondaire du MM récidivant.

---

<sup>d</sup> Grade C, niveau de preuve IV : preuve obtenue d'un rapport de comité d'experts ou de l'expérience clinique d'autorités respectées.

<sup>e</sup> Grade B, niveau de preuve IIa, IIb ou III : recommandation émise sur la base d'études valides, mais non randomisées et contrôlées.

### 3.5.2 *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*

En 2007, le NCCN a mis à jour son guide de pratique clinique en oncologie portant sur le MM [110]. Les recommandations suivantes, toutes de niveau 2A<sup>f</sup> à moins d'être autrement indiquée, ont été émises :

1. La combinaison de thalidomide et de DEX peut être utilisée comme premier traitement d'induction chez les candidats à la transplantation;
2. Les combinaisons de thalidomide et de DEX et de melphalan, prednisone et thalidomide (recommandation de catégorie 1<sup>g</sup>) peuvent être utilisées comme premier traitement d'induction chez les patients non admissibles à la transplantation;
3. La thalidomide seule, la combinaison de thalidomide et de DEX ou la combinaison DT-PACE sont des options thérapeutiques pouvant être utilisées en traitement de sauvetage;
4. Une anticoagulothérapie prophylactique est recommandée lorsqu'un traitement à base de thalidomide est envisagé.

---

<sup>f</sup> Recommandation de niveau 2A : obtention d'un consensus uniforme de la part des membres du NCCN, basé notamment sur leur expérience clinique, que la recommandation est appropriée.

<sup>g</sup> Recommandation de niveau 1 : obtention d'un consensus uniforme de la part des membres du NCCN, basé sur des preuves de haut niveau, que la recommandation est appropriée.

#### 4. DISCUSSION

---

Depuis la fin des années 90, la thalidomide est de plus en plus utilisée comme modalité thérapeutique dans le MM. Initialement, elle a été utilisée en monothérapie pour les cas réfractaires à la chimiothérapie et après une chimiothérapie à hautes doses suivie d'une autogreffe de CSH avec un certain succès [74]. Par la suite, la démonstration de son efficacité s'est élargie à d'autres indications dans le MM : en traitement de première intention, en cytoréduction avant l'autogreffe de CSH, en traitement d'entretien, en monothérapie ou en combinaison.

Le fait que la thalidomide n'induit peu ou pas de cytopénie et soit relativement bien tolérée permet une utilisation plus aisée en association avec d'autres agents dont ceux de chimiothérapie. Il existe maintenant plusieurs études de phase III, toutes en première intention, qui démontrent que l'addition de thalidomide à la DEX (Thal-DEX) ou à la chimiothérapie (p. ex. : MP) ajoute des bénéfices supplémentaires en termes de taux de réponse, de rapidité de réponse, de survie sans progression et même de survie globale [21, 29-30, 40-41, 43]. La seule étude négative est celle de Ludwig *et al.* démontrant que la survie sans événement et la survie globale est supérieure avec la combinaison MP que la combinaison Thal-DEX [28]. L'efficacité de Thal-DEX en première intention a été démontrée supérieure à l'utilisation de la DEX seule quant à l'évaluation du meilleur taux de réponse à quatre semaines [21] et du temps écoulé jusqu'à la progression de la maladie [29]. De plus, l'efficacité de la combinaison thalidomide et MP en première intention a été démontrée supérieure à MP [40-41, 43], incluant un avantage de survie [40, 43]. L'étude de Facon *et al.* démontre également un bénéfice sur les hautes doses de chimiothérapie suivies d'un support de CSH [40], quoique la dose de melphalan à haute dose était moindre que celle utilisée habituellement [116]. En ce sens, bien qu'une étude présentée au congrès de l'ASH en 2007 semble démontrer que l'utilisation de melphalan à 200 mg/m<sup>2</sup> induit un taux de réponse plus élevé et une survie sans événement plus longue comparativement au melphalan à 100 mg/m<sup>2</sup>, les résultats sont similaires entre les deux groupes quant à la survie globale [115]. Il faut par contre noter que le traitement d'induction utilisé chez les patients devant subir une autogreffe de CSH était possiblement sous optimal (deux cycles de VAD).

Les chimiothérapies de première intention de type VAD ou MP peuvent être utilisées dans le traitement du MM. L'efficacité du traitement VAD étant principalement liée à l'effet de la DEX dans cette combinaison [117], la supériorité de la combinaison Thal-DEX par rapport à la DEX seule supporte cette combinaison en première intention de traitement comme alternative au VAD. Cette observation est soutenue également par l'étude de Macro *et al.* [39].

De plus, le début de réponse ne semble pas plus lent qu'avec une chimiothérapie de type VAD. À cet égard, une analyse rétrospective comparant une cohorte de 71 patients recevant une combinaison de Thal-DEX en traitement d'induction de première intention en vue d'une double autogreffe de CSH à une cohorte historique comparable recevant une chimiothérapie de type VAD avant une autogreffe de CSH démontre une efficacité possiblement supérieure en terme de taux de réponse, mais au prix d'une toxicité thromboembolique plus importante et d'une nécessité d'instituer une anticoagulothérapie [119]. Pour certains patients, l'un des avantages de la combinaison Thal-DEX par rapport à un traitement de type VAD est l'absence de voie veineuse centrale pour la perfusion continue et les risques inhérents à cette procédure [118].

Une des caractéristiques importantes de la thalidomide dans son utilisation précoce est l'absence de toxicité sur la cellule souche, permettant leur bonne mobilisation afin de procéder ultérieurement à une greffe autologue de CSH. Cette caractéristique a poussé l'évaluation de la combinaison Thal-DEX en conditions pré-greffe autologue. Plusieurs études ont démontré la faisabilité de ce régime dans ce contexte

[21, 24-26]. L'étude de Macro *et al.* a confirmé que cette combinaison est au moins aussi efficace que la combinaison de VAD [39].

L'évaluation de la thalidomide en traitement d'entretien après une autogreffe de CSH a également été étudiée. Plusieurs études de phase II semblent avoir montré un impact clinique, mais aucune n'a pu tirer de conclusions claires. L'étude d'Attal *et al.* a démontré que chez des patients de moins de 65 ans, avec aucun ou un seul facteur de risque (parmi une  $\beta$ -2 microglobuline > 3 mg/L et une délétion du chromosome 13) et qui n'ont pas de progression de leur maladie après deux mois en période post-autogreffe de CSH en tandem, l'utilisation de 400 mg/jr de thalidomide (pouvant être diminuée selon la toxicité) améliore le taux de réponse, la survie sans événement à trois ans et la probabilité de survie à quatre ans [55]. Cette étude de l'IFM99-02 est la première qui démontre un bénéfice clair de la thalidomide en traitement d'entretien dans le MM. Des études planifiées de sous-groupes démontrent toutefois l'absence de bénéfice en présence de la délétion du chromosome 13 ou chez les patients qui présentent au moins une très bonne réponse partielle. De plus, la toxicité n'était pas négligeable : 39 % des patients traités avec la thalidomide ont abandonné le traitement à cause d'effets indésirables (principalement pour neuropathies). La dose moyenne de thalidomide a été de 200 mg/jr.

L'utilisation de la thalidomide pour le traitement de la maladie réfractaire ou récidivante est basée principalement sur des données de phase II [34, 44-46, 58-101]. Ces études démontrent des taux de réponse variant de 26 à 63 %, avec une survie sans progression de 4,2 à 20,3 mois et une survie globale, de 12,6 à 27 mois lorsque la thalidomide était utilisée en monothérapie ou encore en combinaison avec la DEX. Le MM est une maladie indolente, chronique et récidivante. Les rechutes sont alors traitées à l'aide d'une autre chimiothérapie souvent jusqu'à progression ou toxicité. La thalidomide, seule ou en combinaison, a démontré un taux de réponse intéressant en maladie récidivante et est souvent utilisée comme alternative au bortézomib, à la DEX seule, à la prednisone ou à d'autres types de chimiothérapie. Étant donné l'absence d'étude randomisée et de preuve d'amélioration de la survie lors de l'ajout de chimiothérapie, l'utilisation de la thalidomide chez les patients myélomateux avec maladie réfractaire ou récidivante devrait se faire seule ou en combinaison avec la DEX. Dans une étude rétrospective comparant l'efficacité de la thalidomide au bortézomib en monothérapie pour le traitement du MM récidivant ou réfractaire, bien que le bortézomib semble être associé à un meilleur taux de réponse (41 %), la thalidomide est tout de même associée à un taux de réponse de 22 % selon les critères du *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) [120].

La dose optimale de la thalidomide n'a pas encore été bien documentée. Les doses utilisées dans les études varient entre 100 et 800 mg/jr. Bien que certaines données indiquent une relation entre la dose et la réponse au traitement [72], ceci ne se reflète pas nécessairement sur la survie. En effet, l'étude IFM01-02 évaluant l'efficacité de la thalidomide utilisée à 100 mg/jr comparativement à une dose de 400 mg/jr démontre une survie à un an similaire lors d'ajout de la DEX pour les non-répondants ou pour ceux ayant vu leur maladie progresser [111]. La thalidomide a démontré un effet au moins additif de l'ajout de la DEX, améliorant globalement le taux de réponse de 30 à 50-60 %. Dans l'étude d'Attal *et al.* utilisant la thalidomide en traitement d'entretien, la dose initiale était de 400 mg/jr, mais celle-ci pouvait être réduite selon la toxicité [55]. La dose moyenne de 200 mg/jr a été tolérée pendant un temps médian de quinze mois.

La thalidomide n'est pas dépourvue de toxicité. Les effets indésirables sont clairement dépendants de la dose. On peut prévenir la plupart d'entre eux lorsqu'on augmente graduellement les doses. Les effets indésirables souvent observés sont la neuropathie périphérique, la somnolence, la constipation et les maladies thromboemboliques, surtout lorsqu'utilisée en combinaison avec la DEX ou la chimiothérapie

conventionnelle. La neuropathie est souvent l'effet indésirable qui limite la dose. La thromboprophylaxie réduit les risques thromboemboliques.

## 5. CONCLUSION

---

L'efficacité de la thalidomide est démontrée dans le MM, qu'elle 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 démontre clairement que la thalidomide a actuellement une place dans l'arsenal thérapeutique du MM.

## 6. RECOMMANDATIONS

---

Considérant les données probantes disponibles à ce jour, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) recommande :

1. que la thalidomide, en combinaison avec la dexaméthasone, soit une option thérapeutique acceptable pour le traitement des patients atteints de myélome multiple symptomatique nouvellement diagnostiqué, que le patient soit ou non admissible à la greffe (recommandation de grade A);
2. que la thalidomide, en association avec melphalan et prednisone, soit une option thérapeutique de première intention acceptable pour les patients de 60 ans et plus non admissibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (recommandation de grade A);
3. que la thalidomide, en association avec melphalan et prednisone, soit une option thérapeutique de première intention acceptable pour les patients de moins de 60 ans non admissibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (recommandation de grade D);
4. que la thalidomide soit considérée en traitement d'entretien, après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques en tandem,
  - c) chez les patients avec un myélome multiple qui n'ont pas de progression deux mois après la greffe (recommandation de grade A);
  - d) chez les patients avec un myélome multiple 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);
5. que la thalidomide, en monothérapie ou en combinaison avec la dexaméthasone, soit considérée comme une option thérapeutique acceptable pour les patients ayant un myélome multiple récidivant ou réfractaire (recommandation de grade B);
6. qu'une évaluation du risque thrombotique soit effectuée avant d'entreprendre un quelconque traitement comportant de la thalidomide (recommandation de grade D).

Le guide d'administration disponible sur le site du Groupe d'études en oncologie du Québec décrit les régimes posologiques de la thalidomide de même que les recommandations spécifiques sur la démarche thérapeutique à adopter pour la thromboprophylaxie. Le CEPO réfère donc les lecteurs à ce guide pour les détails concernant l'administration et l'ajustement des doses en cours de thérapie.

## 7. RÉFÉRENCES

---

1. Weber, D., *Thalidomide and its derivatives: new promise for multiple myeloma*. *Cancer Control*, 2003. 10(5): p. 375-383.
2. Kyle, R.A. and S.V. Rajkumar, *Multiple myeloma*. *N Engl J Med*, 2004. 351(18): p. 1860-1873.
3. Jagannath, S., P. Richardson, and N.C. Munshi, *Multiple myeloma and other plasma cell dyscrasias. Chapter 31*. In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD, editors. *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*. 9th ed. 2005. p. 749-768.
4. International Myeloma Working Group, *Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group*. *Br J Haematol*, 2003. 121(5): p. 749-757.
5. Kyle, R.A., *Diagnosis of multiple myeloma*. *Semin Oncol*, 2002. 29(6 Suppl 17): p. 2-4.
6. Kyle, R.A., et al., *Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma*. *Mayo Clin Proc*, 2003. 78(1): p. 21-33.
7. Beaupré, M., *Surveillance du cancer au Québec: nouveaux cas déclarés au fichier des tumeurs et mortalité par cancer de 1992 à 1998*, in *Collection analyses et surveillance*. 2002, Ministère de la Santé et des Services sociaux, Direction générale de la santé publique, Direction de la santé et du bien-être: Québec. p. 205 p.
8. Société canadienne du cancer / Institut national du cancer du Canada, *Statistiques canadiennes sur le cancer 2007*. 2007: Toronto, Canada. p. 120 p.
9. Alexanian, R. and M. Dimopoulos, *The treatment of multiple myeloma*. *N Engl J Med*, 1994. 330(7): p. 484-489.
10. Gregory, W.M., M.A. Richards, and J.S. Malpas, *Combination chemotherapy versus melphalan and prednisolone in the treatment of multiple myeloma: an overview of published trials*. *J Clin Oncol*, 1992. 10(2): p. 334-342.
11. Attal, M., et al., *Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma*. *N Engl J Med*, 2003. 349(26): p. 2495-2502.
12. Attal, M., et al., *A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myelome*. *N Engl J Med*, 1996. 335(2): p. 91-97.
13. Terriou, L., X. Leleu, and I. Yakoub-Agha, *Mise au point sur le traitement du myélome multiple*. *Bull Cancer*, 2006. 93(1): p. 101-106.
14. Kumar, S., T.E. Witzig, and S.V. Rajkumar, *Thalidomide as an anti-cancer agent*. *J Cell Mol Med*, 2002. 6(2): p. 160-174.
15. Joglekar, S. and M. Levin, *The promise of thalidomide: evolving indications*. *Drugs Today (Barc)*, 2004. 40(3): p. 197-204.
16. Lenz, W., *Thalidomide and congenital anomalies*. *Lancet*, 1962. 1: p. 45.
17. D'Amato, R.J., et al., *Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994. 91(9): p. 4082-4085.
18. Kenyon, B.M., F. Browne, and R.J. D'Amato, *Effects of thalidomide and related metabolites in a mouse corneal model of neovascularization*. *Exp Eye Res*, 1997. 64(6): p. 971-978.
19. <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021430s000,020785s031lbl.pdf>, consulté en ligne le 15 septembre 2006.
20. Zeldis, J.B., et al., *S.T.E.P.S.: a comprehensive program for controlling and monitoring access to thalidomide*. *Clin Ther*, 1999. 21(2): p. 319-330.

21. Rajkumar, S.V., et al., *Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group*. J Clin Oncol, 2006. 24(3): p. 431-436.
22. Dingli, D., et al., *Combination therapy with thalidomide and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma not undergoing upfront autologous stem cell transplantation: a phase II trial*. Haematologica, 2005. 90(12): p. 1650-1654.
23. Wang, M., et al., *Thalidomide-dexamethasone as primary therapy for advanced multiple myeloma*. Am J Hematol, 2005. 79(3): p. 194-197.
24. Abdelkefi, A., et al., *First-line thalidomide-dexamethasone therapy in preparation for autologous stem cell transplantation in young patients (<61 years) with symptomatic multiple myeloma*. Bone Marrow Transplant, 2005. 36(3): p. 193-198.
25. Cavo, M., et al., *First-line therapy with thalidomide and dexamethasone in preparation for autologous stem cell transplantation for multiple myeloma*. Haematologica, 2004. 89(7): p. 826-831.
26. Weber, D., et al., *Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma*. J Clin Oncol, 2003. 21(1): p. 16-19.
27. Rajkumar, S.V., et al., *Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma*. J Clin Oncol, 2002. 20(21): p. 4319-4323.
28. Ludwig, H., et al., *Thalidomide-dexamethasone vs. melphalan-prednisone as first line treatment and thalidomide-interferon vs. interferon maintenance therapy in elderly patients with multiple myeloma*. Blood, ASH Annual Meeting Abstracts, 2007. 110(11): p. 529.
29. Rajkumar, S.V., et al., *A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of thalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone alone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma*. J Clin Oncol, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I., 2006. 24(18S (June 20 Supplement)): p. 7517.
30. Zervas, K., et al., *VAD-doxil versus VAD-doxil plus thalidomide as initial treatment for multiple myeloma: results of a multicenter randomized trial of the Greek Myeloma Study Group*. Ann Oncol, 2007. 18(8): p. 1369-1375.
31. Barlogie, B., et al., *Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma*. N Engl J Med, 2006. 354(10): p. 1021-1030.
32. Wang, M., et al., *Bortezomib in combination with thalidomide-dexamethasone for previously untreated multiple myeloma*. Hematology, 2007. 12(3): p. 235-239.
33. Dimopoulos, M.A., et al., *Primary treatment with pulsed melphalan, dexamethasone and thalidomide for elderly symptomatic patients with multiple myeloma*. Haematologica, 2006. 91(2): p. 252-254.
34. Hussein, M.A., et al., *Phase 2 study of pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, decreased-frequency dexamethasone, and thalidomide in newly diagnosed and relapsed-refractory multiple myeloma*. Mayo Clin Proc, 2006. 81(7): p. 889-895.
35. Hassoun, H., et al., *Doxorubicin and dexamethasone followed by thalidomide and dexamethasone is an effective well tolerated initial therapy for multiple myeloma*. Br J Haematol, 2006. 132(2): p. 155-161.
36. Offidani, M., et al., *Thalidomide, dexamethasone, and pegylated liposomal doxorubicin (ThaDD) for patients older than 65 years with newly diagnosed multiple myeloma*. Blood, 2006. 108(7): p. 2159-2164.
37. Zervas, K., et al., *Primary treatment of multiple myeloma with thalidomide, vincristine, liposomal doxorubicin and dexamethasone (T-VAD doxil): a phase II multicenter study*. Ann Oncol, 2004. 15(1): p. 134-138.

38. Schutt, P., et al., *Thalidomide in combination with vincristine, epirubicin and dexamethasone (VED) for previously untreated patients with multiple myeloma*. Eur J Haematol, 2005. 74(1): p. 40-46.
39. Macro, M., et al., *Dexamethasone+Thalidomide (Dex/Thal) Compared to VAD as a Pre-Transplant Treatment in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM): A Randomized Trial*. ASH Annual Meeting Abstracts, 2006. 108(11): p. 57.
40. Facon, T., 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): p. 1209-1218.
41. Palumbo, A., et al., *Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial*. Lancet, 2006. 367(9513): p. 825-831.
42. Palumbo, A., et al., *Oral melphalan, prednisone, and thalidomide for newly diagnosed patients with myeloma*. Cancer, 2005. 104(7): p. 1428-1433.
43. Hulin, C., et al., *Melphalan-prednisone-thalidomide (MP-T) demonstrates a significant survival advantage in elderly patients  $\geq 75$  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): p. 75.
44. Terpos, E., et al., *The combination of intermediate doses of thalidomide with dexamethasone is an effective treatment for patients with refractory/relapsed multiple myeloma and normalizes abnormal bone remodeling, through the reduction of sRANKL/osteoprotegerin ratio*. Leukemia, 2005. 19(11): p. 1969-1976.
45. Lee, C.K., et al., *DTPACE: an effective, novel combination chemotherapy with thalidomide for previously treated patients with myeloma*. J Clin Oncol, 2003. 21(14): p. 2732-2739.
46. Prince, H.M., et al., *A multicenter phase II trial of thalidomide and celecoxib for patients with relapsed and refractory multiple myeloma*. Clin Cancer Res, 2005. 11(15): p. 5504-5514.
47. Abdelkefi, A., et al., *Single autologous stem cell transplantation followed by maintenance therapy with thalidomide is superior to double autologous transplantation in multiple myeloma: results of a multicenter randomized clinical trial*. Blood, 2007. Nov 8; [Epub ahead of print].
48. Martino, M., et al., *Low tolerance and high toxicity of thalidomide as maintenance therapy after double autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients*. Eur J Haematol, 2007. 78(1): p. 35-40.
49. Sahebi, F., et al., *Maintenance thalidomide following single cycle autologous peripheral blood stem cell transplant in patients with multiple myeloma*. Bone Marrow Transplant, 2006. 37(9): p. 825-829.
50. Santos, E.S., et al., *Thalidomide effects in the post-transplantation setting in patients with multiple myeloma*. Hematology, 2004. 9(1): p. 35-39.
51. Richardson, P., et al., *Thalidomide for patients with relapsed multiple myeloma after high-dose chemotherapy and stem cell transplantation: results of an open-label multicenter phase 2 study of efficacy, toxicity, and biological activity*. Mayo Clin Proc, 2004. 79(7): p. 875-882.
52. Tosi, P., et al., *Salvage therapy with thalidomide in multiple myeloma patients relapsing after autologous peripheral blood stem cell transplantation*. Haematologica, 2001. 86(4): p. 409-413.
53. Alexanian, R., et al., *Consolidation therapy of multiple myeloma with thalidomide-dexamethasone after intensive chemotherapy*. Ann Oncol, 2002. 13(7): p. 1116-1119.
54. Offidani, M., et al., *Thalidomide-dexamethasone vs interferon- $\alpha$ -dexamethasone as maintenance treatment after ThaDD induction for multiple myeloma (MM): final analysis of a prospective, randomized study*. Blood, ASH Annual Meeting Abstracts, 2007. 110(11): p. 532.
55. Attal, M., et al., *Maintenance therapy with thalidomide improves survival in multiple myeloma patients*. Blood, 2006. 108(10): p. 3289-3294.

56. Stewart, A.K., et al., *Results of a multicenter randomized phase II trial of thalidomide and prednisone maintenance therapy for multiple myeloma after autologous stem cell transplant*. Clin Cancer Res, 2004. 10(24): p. 8170-8176.
57. Spencer, A., et al., *First Analysis of the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) Trial of Thalidomide and Alternate Day Prednisolone Following Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) for Patients with Multiple Myeloma (ALLG MM6)*. ASH Annual Meeting Abstracts, 2006. 108(11): p. 58.
58. Cibeira, M.T., et al., *Long-term results of thalidomide in refractory and relapsed multiple myeloma with emphasis on response duration*. Eur J Haematol, 2006. 77(6): p. 486-492.
59. Uppal, G., et al., *Use of simple hematological, biochemical and clinical parameters to monitor response of multiple myeloma patients on high dose thalidomide therapy*. Indian J Cancer, 2005. 42(1): p. 46-50.
60. Waage, A., et al., *Early response predicts thalidomide efficiency in patients with advanced multiple myeloma*. Br J Haematol, 2004. 125(2): p. 149-155.
61. Kodama, T., et al., *Unstable plasma thalidomide concentration in patients with refractory multiple myeloma*. Lab Hematol, 2004. 10(3): p. 132-136.
62. Schey, S.A., et al., *An UK myeloma forum phase II study of thalidomide; long term follow-up and recommendations for treatment*. Leuk Res, 2003. 27(10): p. 909-914.
63. Kumar, S., et al., *Response rate, durability of response, and survival after thalidomide therapy for relapsed multiple myeloma*. Mayo Clin Proc, 2003. 78(1): p. 34-39.
64. Kees, M., et al., *Low dose thalidomide in patients with relapsed or refractory multiple myeloma*. Leuk Lymphoma, 2003. 44(11): p. 1943-1946.
65. Huang, S.Y., et al., *Reduction of leukocyte count is associated with thalidomide response in treatment of multiple myeloma*. Ann Hematol, 2003. 82(9): p. 558-564.
66. Neben, K., et al., *Dose-dependent effect of thalidomide on overall survival in relapsed multiple myeloma*. Clin Cancer Res, 2002. 8(11): p. 3377-3382.
67. Tosi, P., et al., *Salvage therapy with thalidomide in patients with advanced relapsed/refractory multiple myeloma*. Haematologica, 2002. 87(4): p. 408-414.
68. Yakoub-Agha, I., et al., *Thalidomide in patients with advanced multiple myeloma: a study of 83 patients--report of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM)*. Hematol J, 2002. 3(4): p. 185-192.
69. Kakimoto, T., et al., *Thalidomide for the treatment of refractory multiple myeloma: association of plasma concentrations of thalidomide and angiogenic growth factors with clinical outcome*. Jpn J Cancer Res, 2002. 93(9): p. 1029-1036.
70. Blade, J., et al., *Thalidomide in refractory and relapsing multiple myeloma*. Semin Oncol, 2001. 28(6): p. 588-592.
71. Hus, M., et al., *Thalidomide treatment of resistant or relapsed multiple myeloma patients*. Haematologica, 2001. 86(4): p. 404-408.
72. Barlogie, B., et al., *Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients*. Blood, 2001. 98(2): p. 492-494.
73. Kneller, A., et al., *Therapy with thalidomide in refractory multiple myeloma patients - the revival of an old drug*. Br J Haematol, 2000. 108(2): p. 391-393.
74. Singhal, S., et al., *Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma*. N Engl J Med, 1999. 341(21): p. 1565-1571.
75. Murakami, H., et al., *Low-dose thalidomide plus low-dose dexamethasone therapy in patients with refractory multiple myeloma*. Eur J Haematol, 2007. 79(3): p. 234-239.

76. Bernardeschi, P., et al., *Thalidomide plus monthly high-dose dexamethasone in chemorefractory myeloma. Results of a phase II clinical study.* In Vivo, 2006. 20(6A): p. 719-720.
77. Schutt, P., et al., *Thalidomide in combination with dexamethasone for pretreated patients with multiple myeloma: serum level of soluble interleukin-2 receptor as a predictive factor for response rate and for survival.* Ann Hematol, 2005. 84(9): p. 594-600.
78. Tosi, P., et al., *Thalidomide alone or in combination with dexamethasone in patients with advanced, relapsed or refractory multiple myeloma and renal failure.* Eur J Haematol, 2004. 73(2): p. 98-103.
79. Bernardeschi, P., et al., *Chemoresistant myeloma: phase II clinical study with low-dose thalidomide plus high-dose dexamethasone.* J Chemother, 2004. 16 Suppl 5: p. 90-93.
80. Palumbo, A., et al., *Efficacy of low-dose thalidomide and dexamethasone as first salvage regimen in multiple myeloma.* Hematol J, 2004. 5(4): p. 318-324.
81. Anagnostopoulos, A., et al., *Thalidomide and dexamethasone for resistant multiple myeloma.* Br J Haematol, 2003. 121(5): p. 768-771.
82. Dimopoulos, M.A., et al., *Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma.* Ann Oncol, 2001. 12(7): p. 991-995.
83. Palumbo, A., et al., *Low-dose thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage therapy for advanced myeloma.* Haematologica, 2001. 86(4): p. 399-403.
84. Offidani, M., et al., *Low-dose thalidomide with pegylated liposomal doxorubicin and high-dose dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma: a prospective, multicenter, phase II study.* Haematologica, 2006. 91(1): p. 133-136.
85. Ciolli, S., et al., *Low dose Velcade, thalidomide and dexamethasone (LD-VTD): an effective regimen for relapsed and refractory multiple myeloma patients.* Leuk Lymphoma, 2006. 47(1): p. 171-173.
86. Palumbo, A., et al., *Intermediate-dose melphalan (100 mg/m<sup>2</sup>)/bortezomib/thalidomide/dexamethasone and stem cell support in patients with refractory or relapsed myeloma.* Clin Lymphoma Myeloma, 2006. 6(6): p. 475-477.
87. Ochiai, N., et al., *Combination therapy with thalidomide, incadronate, and dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma.* Int J Hematol, 2005. 82(3): p. 243-247.
88. Kyriakou, C., et al., *Low-dose thalidomide in combination with oral weekly cyclophosphamide and pulsed dexamethasone is a well tolerated and effective regimen in patients with relapsed and refractory multiple myeloma.* Br J Haematol, 2005. 129(6): p. 763-770.
89. Garcia-Sanz, R., et al., *The oral combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is effective in relapsed/refractory multiple myeloma.* Leukemia, 2004. 18(4): p. 856-863.
90. Dimopoulos, M.A., et al., *Pulsed cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone: an oral regimen for previously treated patients with multiple myeloma.* Hematol J, 2004. 5(2): p. 112-117.
91. Kropff, M.H., et al., *Hyperfractionated cyclophosphamide in combination with pulsed dexamethasone and thalidomide (HyperCDT) in primary refractory or relapsed multiple myeloma.* Br J Haematol, 2003. 122(4): p. 607-616.
92. Badros, A.Z., et al., *Phase II study of G3139, a Bcl-2 antisense oligonucleotide, in combination with dexamethasone and thalidomide in relapsed multiple myeloma patients.* J Clin Oncol, 2005. 23(18): p. 4089-4099.
93. Moehler, T.M., et al., *Salvage therapy for multiple myeloma with thalidomide and CED chemotherapy.* Blood, 2001. 98(13): p. 3846-3848.
94. Suvannasankha, A., et al., *Final report of toxicity and efficacy of a phase II study of oral cyclophosphamide, thalidomide, and prednisone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma: A Hoosier Oncology Group Trial, HEM01-21.* Oncologist, 2007. 12(1): p. 99-106.

95. Chiou, T.J., et al., *Randomized phase II trial of thalidomide alone versus thalidomide plus interferon alpha in patients with refractory multiple myeloma*. *Cancer Invest*, 2007. 25(3): p. 140-147.
96. Palumbo, A., et al., *Intravenous melphalan, thalidomide and prednisone in refractory and relapsed multiple myeloma*. *Eur J Haematol*, 2006. 76(4): p. 273-277.
97. Hovenga, S., et al., *Combined thalidomide and cyclophosphamide treatment for refractory or relapsed multiple myeloma patients: a prospective phase II study*. *Ann Hematol*, 2005. 84(5): p. 311-316.
98. Offidani, M., et al., *Common and rare side-effects of low-dose thalidomide in multiple myeloma: focus on the dose-minimizing peripheral neuropathy*. *Eur J Haematol*, 2004. 72(6): p. 403-409.
99. Offidani, M., et al., *Thalidomide plus oral melphalan compared with thalidomide alone for advanced multiple myeloma*. *Hematol J*, 2004. 5(4): p. 312-317.
100. Mileschkin, L., et al., *Multicenter phase 2 trial of thalidomide in relapsed/refractory multiple myeloma: adverse prognostic impact of advanced age*. *Blood*, 2003. 102(1): p. 69-77.
101. Ciepluch, H., W. Baran, and A. Hellmann, *Combination of pamidronate and thalidomide in the therapy of treatment-resistant multiple myeloma*. *Med Sci Monit*, 2002. 8(4): p. PI31-PI36.
102. Prince, H.M., B. Schenkel, and L. Mileschkin, *An analysis of clinical trials assessing the efficacy and safety of single-agent thalidomide in patients with relapsed or refractory multiple myeloma*. *Leuk Lymphoma*, 2007. 48(1): p. 46-55.
103. Glasmacher, A., et al., *A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma*. *Br J Haematol*, 2006. 132(5): p. 584-593.
104. Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS), *La thalidomide dans le traitement du myélome multiple. Évaluation préliminaire*. [http://www.cadth.ca/media/pdf/236\\_No28\\_thalidomide\\_preassess\\_f.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/236_No28_thalidomide_preassess_f.pdf), consulté en ligne le 15 septembre. 2004(28): p. 32 p.
105. Agency for Healthcare Research and Quality, *Report on the relative efficacy of oral cancer therapy for medicare beneficiaries versus currently covered therapy: Part 4. Thalidomide for multiple myeloma*. 2005: p. 141 p.
106. Cavenagh, J.D. and H. Oakervee, *Thalidomide in multiple myeloma: current status and future prospects*. *Br J Haematol*, 2003. 120(1): p. 18-26.
107. Smith, A., et al., *Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005*. *Br J Haematol*, 2006. 132(4): p. 410-451.
108. European Society for Medical Oncology, *Multiple myeloma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*, 2007. 18(suppl\_2): p. ii44-ii46.
109. British Columbia Cancer Agency, *Plasma cell disorders*. <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerManagementGuidelines/Lymphoma/PlasmaCellDisorders.htm>, consulté en ligne le 28 juin 2007. 2006.
110. National Comprehensive Cancer Network, *Multiple myeloma (v.3.2007)*. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/myeloma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloma.pdf), consulté en ligne le 24 juin 2007. 2007. 40 p.
111. Yakoub-Agha, I., et al., *A multicenter prospective randomized study testing non-inferiority of thalidomide 100 mg/day as compared with 400 mg/day in patients with refractory/relapsed multiple myeloma: Results of the final analysis of the IFM 01-02 study*. *J Clin Oncol*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I., 2006. 24(18S (June 20 Supplement)): p. 7520.
112. Isoardo, G., et al., *Thalidomide neuropathy: clinical, electrophysiological and neuroradiological features*. *Acta Neurol Scand*, 2004. 109(3): p. 188-193.
113. Rajkumar, S.V., *Thalidomide therapy and deep venous thrombosis in multiple myeloma*. *Mayo Clin Proc*, 2005. 80(12): p. 1549-1551.

114. Baz, R., et al., *The role of aspirin in the prevention of thrombotic complications of thalidomide and anthracycline-based chemotherapy for multiple myeloma*. Mayo Clin Proc, 2005. 80(12): p. 1568-1574.
115. Palumbo, A., et al., *A prospective, randomized, phase III study of enoxaparin versus aspirin versus low-fixed-dose of warfarin in newly diagnosed myeloma patients treated with thalidomide-containing regimens*. Blood, ASH Annual Meeting Abstracts, 2007. 110(11): p. 310.
116. Moreau, P., et al., *Comparison of 200 mg/m<sup>2</sup> melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m<sup>2</sup> melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial*. Blood, 2002. 99(3): p. 731-735.
117. Alexanian, R., et al., *Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma*. Blood, 1992. 80(4): p. 887-890.
118. Rajkumar, S.V., *Multiple myeloma: the death of VAD as initial therapy*. Blood, 2005. 106: p. 2-3.
119. Cavo, M., et al., *Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma*. Blood, 2005. 106(1): p. 35-39.
120. Prince, H.M., et al., *Efficacy of single-agent bortezomib vs. single-agent thalidomide in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a systematic comparison*. Eur J Haematol, 2007. 79(2): p. 93-99.
121. Cook, D.J., et al., *Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents*. Chest, 1992. 102(4 Suppl): p. 305S-311S.
122. Durie, B.G., et al., *International uniform response criteria for multiple myeloma*. Leukemia, 2006. 20(9): p. 1467-1473.

## 8. ANNEXE I : Niveaux de données probantes et échelle de recommandations traduits de l'ASCO<sup>1</sup>

### Niveaux de 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 rapport 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.

---

<sup>1</sup>Adapté de Cook *et al.*, 1992 [121]

## 9. ANNEXE II : Critères uniformes de réponse selon l' *International Myeloma Working Group*

L' *International Myeloma Working Group* a récemment développé de nouveaux critères de réponse pour le MM afin de faciliter les comparaisons entre les nouvelles modalités thérapeutiques [122]. Les ajouts majeurs aux critères précédemment utilisés sont les catégories de réponses « réponse complète stricte » et « très bonne réponse partielle », de même que l'incorporation du dosage des chaînes légères libres sériques pour l'évaluation des maladies oligo-sécrétantes ou non sécrétantes. Ces critères uniformisés internationalement sont nouveaux et n'ont pas été utilisés dans les études précédemment citées. Devant les différents systèmes de définition des réponses dans le MM (p. ex. : critères de l' *Eastern Cooperative Oncology Group*, du *Southwest Oncology Group*, de l' *European Group for Blood and Marrow Transplantation* et de l'Intergroupe français du myélome), il est important de rester critique lors de l'analyse et de la comparaison d'étude entre elles.

Sous-catégorie de réponse <sup>1</sup>	Critères de réponse
Réponse complète stricte ( <i>stringent complete response</i> , sCR)	Réponse complète telle que décrite plus bas, plus : - ratio FLC normal <b>et</b> - absence de clones cellulaires dans la moelle osseuse <sup>2</sup> par IHC ou immunofluorescence <sup>3</sup>
Réponse complète	- immunofixation sérique/urinaire négative <b>et</b> - absence de plasmocytomes tissulaires <b>et</b> - ≤ 5 % cellules plasmatiques dans la moelle osseuse <sup>2</sup>
Très bonne réponse partielle ( <i>very good partial response</i> , VGPR)	- protéine M sérique/urinaire détectable par immunofixation mais non par électrophorèse <b>ou</b> - ↓ ≥ 90 % de la protéine M sérique et < 100 mg/jr de protéine M urinaire
Réponse partielle	- ↓ ≥ 50 % de la protéine M sérique <b>et</b> ↓ ≥ 90 % de la protéine M urinaire par jour ou < 200 mg/jr - si la protéine M sérique/urinaire est non mesurable : ↓ différentielle ≥ 50 % entre les niveaux de FLC « involved » et « uninvolved » est exigée au lieu des critères de la protéine M - si la protéine M sérique/urinaire et les niveaux de FLC sont non mesurables : ↓ ≥ 50 % des cellules plasmatiques est exigée au lieu de la protéine M, dans le cas où le niveau de base de cellules plasmatiques dans la moelle osseuse était ≥ 30 % - en plus des critères précédents, ↓ ≥ 50 % des plasmocytomes tissulaires si présents au départ
Maladie stable (ce critère ne devrait pas être utilisé comme un indicateur de réponse)	- ne rencontre pas les critères de réponse complète stricte, réponse complète, très bonne réponse partielle, réponse partielle ou maladie en progression
Maladie en progression <sup>4</sup>	Doit rencontrer au moins un des critères suivants : - ↑ ≥ 25 des niveaux de base : ▪ protéine M sérique (↑ absolue ≥ 0,5 g/dl) <sup>5</sup> <b>ou</b> ▪ protéine M urinaire (↑ absolue ≥ 200 mg/jr) <b>ou</b> ▪ si la protéine M sérique/urinaire est non mesurable : différentiel entre les niveaux de FLC « involved » et « uninvolved » (↑ absolue > 10 mg/dl) <b>ou</b> ▪ cellules plasmatiques dans la moelle osseuse (% absolu ≥ 10 % <sup>6</sup> ) <b>ou</b> ▪ développement de nouvelles lésions osseuses ou de plasmocytomes tissulaires ou ↑ en taille des lésions osseuses ou des plasmocytomes tissulaires existants ▪ développement d'une hypercalcémie attribuable uniquement à un désordre prolifératif des cellules plasmatiques (> 11,5 mg/dl ou 2,65 mmol/L)

<sup>1</sup>Toutes les catégories de réponses nécessitent deux évaluations consécutives avant l'instauration d'un nouveau traitement.

<sup>2</sup>Confirmation avec biopsies osseuses non nécessaire.

<sup>3</sup>La présence/absence de clones cellulaires est basée sur le ratio κ/λ.

<sup>4</sup>Nécessite deux évaluations consécutives avant la classification en maladie en progression ou l'instauration d'un nouveau traitement.

<sup>5</sup>↑ ≥ 1 g/dl suffisante si niveau de base ≥ 5 g/dl. <sup>6</sup>≥ 5 % si récidive après réponse complète.

FLC : free light chain, IHC : immunohistochimie.

## 10. ANNEXE III : Thalidomide en première intention

Auteurs	Étude	Dosage	n	Réponse	Survie	Effets indésirables (≥ 5 %)
THALIDOMIDE EN MONOTHÉRAPIE						
Aucune étude répertoriée						
THALIDOMIDE ET DEXAMÉTHASONE						
Rajkumar <i>et al.</i> , 2006 [21]	Phase III	<b>A) DEX</b> : 40 mg/jr, p.o., jrs 1-4, 9-12, 17-20 <b>B) Thal.</b> : 200 mg/jr, p.o. + <b>DEX</b> : 40 mg/jr, p.o., jrs 1-4, 9-12, 17-20 Cycle de 28 jrs	207 (199*) <b>A</b> : 104 (100*) <b>B</b> : 103 (99*)	Meilleure réponse ≤ 4 cycles : <b>A</b> = 41 %, <b>B</b> = 63 % (p=0,0017) RC : <b>A</b> = 0 %, <b>B</b> = 4 % MP : <b>A</b> = 5 %, <b>B</b> = 2 % Temps méd. avant réponse : <b>A</b> = 1,1 mois (0,7-2,9), <b>B</b> = 1,1 (0,7-4,1)	Décès : <b>A</b> = 11 %, <b>B</b> = 7 %	<b>Non hématologiques de grades 1-2 (A vs B)</b> : fatigue (51 vs 67 %), hyperglycémie (71 vs 67 %) <b>Grades 3-4 (A vs B)</b> : thrombose / embolie (3 vs 20 %), TVP (3 vs 17 %, p<0,001), hyperglycémie (15 vs 15 %), fatigue (10 vs 15 %), dyspnée (10 vs 11 %), neutropénie (6 vs 9 %) ⇒ toxicités non hématologiques de grade ≥ 3 : 43 vs 67 % (p<0,001) ⇒ toxicités de grade ≥ 4 : 18 vs 34 %
Dingli <i>et al.</i> , 2005 [22]	Phase II	<b>Thal.</b> : 200 mg/jr, p.o. <b>DEX</b> : 40 mg/jr, jrs 1-4, 9-12, 17-20 (cycles impairs) et jrs 1-4 (cycles pairs) Cycle de 28 jrs Durée méd. tx : 5 mois (1-42)	21	RC : 5 % RP : 43 % MS : 10 % MP : 10 % Temps méd. avant progression : 18 mois	Survie méd. : 21 mois SSP méd. : 11 mois Décès : 14 %	<b>Grades 1-4</b> : fatigue (42 %), constipation (42 %), paresthésie (38 %), œdème (29 %), tremblements (17 %), étourdissements (17 %) <b>Grades 3-4</b> : thrombose (10 %)
Wang <i>et al.</i> , 2005 [23]	Phase II	<b>Thal.</b> : 100-300 mg/jr, p.o. <b>DEX</b> : 20 mg/m <sup>2</sup> /jr, jrs 1-4, 9-12, 17-20 Cycle de 30 jrs	26	RC : 15 % RP : 58 %	Survie méd. : > 30 mois Rémission méd. : > 25 mois Décès : 8 %	<b>Grades 1-2</b> : fatigue (58 %), constipation (35 %), infections (15 %), neutropénie, neuropathie et éruption (8 %) <b>Grades 3-4</b> : infections (12 %), TVP (8 %)
Abdelkefi <i>et al.</i> , 2005 [24]	Phase II multicentrique	<b>Thal.</b> : 200 mg/jr, p.o. x 75 jrs <b>DEX</b> : 20 mg/m <sup>2</sup> /jr, jrs 1-4, 9-12, 17-20 (cycles 1 et 3)	60	RC : 24 % RP : 50 % MS : 12 % MP : 5 %	Décès : 2 %	<b>Grades 3-4</b> : infections (12 %), constipation (5 %), neuropathie (5 %)
Cavo <i>et al.</i> , 2004 [25]	Phase II multicentrique	<b>Thal.</b> : 100-200 mg/jr, p.o. <b>DEX</b> : 40 mg/jr, jrs 1-4, 9-12, 17-20 (cycles 1 et 3) et 40 mg/jr, jrs 1-4 (cycles 2 et 4)	71	RC ou nRC : 8 % RP : 58 % MS : 15 % MP : 11 %	Décès : 4 %	<b>Grades 3-4</b> : TVP (16 %), constipation (14 %), fatigue (10 %), infections (7 %), neuropathie (6 %)
Weber <i>et al.</i> , 2003 [26]	Phase II	<b>Thal.</b> : 400 mg/jr, p.o. <b>DEX</b> : 20 mg/m <sup>2</sup> /jr, jrs 1-4, 9-12, 17-20 (> 3 cycles)	40	Réponse globale : 72 % RC : 16 % Durée méd. globale : 0,7 mois Durée méd. RC : 2,3 mois (1,6-2,9)	Décès : 7,5 %	<b>Grades 1-4</b> : constipation (55 %), fatigue (55 %), éruption cutanée (55 %), engourdissements (50 %), œdème (35 %), tremblements (30 %), thrombose / embolie (15 %), infections (13 %)

Auteurs	Étude	Dosage	n	Réponse	Survie	Effets indésirables (≥ 5 %)
Rajkumar <i>et al.</i> 2002 [27]	Phase II	<b>Thal.</b> : 200 mg/jr, p.o. <b>DEX</b> : 40 mg/jr, jrs 1-4, 9-12, 17-20 (cycles impairs) et 40 mg/jr, jrs 1-4 (cycles pairs)	50	RP : 64 % MS : 28 % MP : 8 %	Décès : 6 %	<b>Grades 3-4</b> : TVP (12 %), constipation (8 %), éruption (6 %)
Ludwig <i>et al.</i> , 2007 [28] ⇒ <i>Abrégé</i>	Phase III	<b>A) Melphalan</b> : 0,25 mg/kg/jr + <b>Prednisone</b> : 2 mg/kg/jr, jrs 1-4 <b>B) Thal.</b> : 200-400 mg/jr + <b>DEX</b> : 40 mg/jr, jrs 1-4 (tous les cycles) et 15-18 (cycles impairs)	274 (231*)	Réponse globale : <b>A</b> = 51 %, <b>B</b> = 68 % (p=0,0044) Meilleures réponses : RC : <b>A</b> = 7 %, <b>B</b> = 14 % nRC : <b>A</b> = 8 %, <b>B</b> = 17 % TBRP : <b>A</b> = 14 %, <b>B</b> = 17 % RP : <b>A</b> = 22 %, <b>B</b> = 21 % Temps avant réponse : <b>A</b> = 16 sem., <b>B</b> = 6 sem. (p<0,001) Temps avant meilleure réponse : <b>A</b> = 25 sem., <b>B</b> = 16 sem. (p<0,002)	Survie méd. : <b>A</b> = 58 mois, <b>B</b> = 45 mois (p=0,029) SSE méd. : <b>A</b> = 43 mois, <b>B</b> = 25 mois (p<0,07) Décès : <b>A</b> = 17, <b>B</b> = 31 (p=0,026)	<b>Grades 3-4 (A vs B)</b> : leucopénie (14 % vs 3 %, p<0,0001) <b>Grades 2-3 (A vs B)</b> : constipation (10 % vs 30 %, p<0,001), neuropathie (10 % vs 28 %, p<0,001), infections (16 % vs 23 %, p<0,12), toxicités psychologiques (6 % vs 18 %, p<0,0006), TVP (6 % vs 15 %, p=0,089) et éruptions cutanées (5 % vs 9 %, p=0,069).
Rajkumar <i>et al.</i> , 2006 [29] ⇒ <i>Abrégé</i>	Phase III multicentrique	<b>A) DEX</b> : 40 mg/jr, p.o., jrs 1-4, 9-12, 17-20 <b>B) Thal.</b> : 50-200 mg/jr, p.o. + <b>DEX</b> : 40 mg/jr, p.o., jrs 1-4, 9-12, 17-20 Cycle de 28 jrs	470 <b>A</b> : 235 <b>B</b> : 235	Temps avant progression : <b>A</b> = 6,4 mois (IC 95 % : 5,6-7,4), <b>B</b> = 17,4 (IC 95 % : 8,1-≠ atteinte), p<0,000065	Survie méd. : <b>A</b> et <b>B</b> ≠ atteinte	<b>Grades 3-4 (A vs B)</b> : TVP (15,4 vs 4,3 %), ischémie cérébrale (3,4 vs 1,3 %), ischémie cardiaque (4,7 vs 1,3 %), neuropathie périphérique (3,8 vs 0,4 %) et toxicités de grade 4 ou 5 (25 vs 17 %)
<b>THALIDOMIDE, DEXAMÉTHASONE ET AUTRES AGENTS</b>						
Zervas <i>et al.</i> 2007 [30]	Phase III multicentrique ouverte à faible puissance	<b>A) DEX</b> : 40 mg/jr, p.o., jrs 1-4 (et jrs 9-12, 17-20 pour 1 <sup>e</sup> cycle) + <b>Doxorubicine liposomale</b> : 40 mg/m <sup>2</sup> , i.v., jr 1 + <b>Vincristine</b> : 2 mg, i.v., jr 1 <b>B) A + Thal.</b> : 200 mg/jr, p.o. Cycles de 28 jrs	232 <b>A</b> : 115 (111*) <b>B</b> : 117 (110*)	Réponse globale : <b>A</b> = 62,6 %, <b>B</b> = 81,2 % (p=0,003) RC : <b>A</b> = 12,2 %, <b>B</b> = 15,4 % TBRP : <b>A</b> = 19,1 %, <b>B</b> = 38,5 % (p=0,002) RC + TBRP : <b>A</b> = 31,3 %, <b>B</b> = 53,9 % (p<0,001) RP : <b>A</b> = 31,3 %, <b>B</b> = 27,4 % RM : <b>A</b> = 16 %, <b>B</b> = 7,7 % MS : <b>A</b> = 12,2 %, <b>B</b> = 4,3 % MP : <b>A</b> = 6 %, <b>B</b> = 0,9 %	Survie méd. : <b>A</b> et <b>B</b> ≠ atteinte Survie à 2 ans : <b>A</b> = 64,6 %, <b>B</b> = 77 % Survie à 3 ans : <b>A</b> = 50,3 %, <b>B</b> = 66,1 % (p=0,037) SSP méd. : <b>A</b> = 23 mois (IC 95%: 21-25), <b>B</b> ≠ atteinte SSP à 2 ans : <b>A</b> = 44,8 %, <b>B</b> = 58,9 % SSP à 3 ans : <b>A</b> = 35,6 %, <b>B</b> = 52,1 % (p=0,013) Décès : <b>A</b> = 35,7 %, <b>B</b> = 23,9 %	<b>Grades 3-4 (A vs B, p&gt;0,05)</b> : infections (8,7 vs 6 %), neutropénie (7,8 vs 10,3 %), thrombocytopénie (4,3 vs 7,7 %), constipation (1,7 vs 7,7 %) et neuropathie périphérique (0,9 vs 6 %) <b>Grades 1-4 (A vs B)</b> : neutropénie (18,3 vs 23,9 %), mucosite (17,4 vs 23,1 %), infections (15,6 vs 11,1 %), neuropathie périphérique (13 vs 45,3 %, p<0,01), constipation (11,3 vs 58,1 %, p<0,01), syndrome mains-pieds (10,4 vs 7,7 %), thrombocytopénie (9,6 vs 12,8 %), TVP (4,3 vs 7,7 %), œdème (1,7 vs 11,1 %, p<0,01), étourdissements et somnolence (0 vs 51,3 %, p<0,01) et irritation cutanée (0 vs 12,8 %, p<0,01)

Auteurs	Étude	Dosage	n	Réponse	Survie	Effets indésirables (≥ 5 %)
Barlogie <i>et al.</i> , 2006 [31]	Phase III multicentrique	<b>A) vincristine, doxorubicine, DEX, cyclophosphamide, étoposide ou cisplatine</b> en induction + <b>melphalan</b> , (200 mg/m <sup>2</sup> ) entre les greffes + <b>doxorubicine, DEX, cyclophosphamide, étoposide ou cisplatine</b> en consolidation + <b>IFN ± DEX</b> en entretien <b>B) A + Thal.</b> : 400 mg/jr, p.o. en induction + 100 mg/jr, p.o. entre les greffes + 200 mg/jr, p.o. en consolidation + 100 mg/jr, p.o. en entretien (1 <sup>re</sup> année) ou 50 mg/jr, p.o. (2 <sup>e</sup> année)	668 A : 345 B : 323	RC : <b>A = 43 %, B = 62 %</b> (p<0,001)	SSE à 5 ans : <b>A = 44 %, B = 56 %</b> , p = 0,01 Décès : <b>A = 8 %, B = 8 %</b>	<b>Grades 3-4 (A vs B)</b> : thrombose / embolie (17 vs 30 %, p<0,001), neutropénie (91 vs 94 %, p=0,09), neuropathie (17 vs 27 %, p<0,001), constipation (8 vs 14 %, p=0,02), tremblements (6 vs 13 %, p=0,003), syncope (4 vs 12 %, p<0,001)
Wang <i>et al.</i> , 2007 [32]	Phase II	<b>Thal.</b> : 100 mg/jr, p.o. (↑ à tous les 7 jrs, max. 200 mg) <b>DEX</b> : 20 mg/m <sup>2</sup> /jr, p.o., jrs 1-4, 9-12, 17-21 <b>Bortézomib</b> : 1,3 mg/m <sup>2</sup> , i.v., jrs 1, 4, 8, 11 1-3 cycles	38	Suivi méd. : 15 mois (2-32) Réponse globale : 87 % RC : 16 % RP : 71 % Sans réponse : 8 % (2/38) Temps méd. avant réponse : 0,5 mois (0,1-1,4)	Décès : 2,6 % (1/38)	<b>Grades 3-4</b> : myélosuppression (11 %), neuropathie (3 ou 5 %) <sup>a</sup> , TVP (5 %)
Dimopoulos <i>et al.</i> , 2006 [33]	Phase II	<b>Thal.</b> : 300 mg/jr, p.o., jrs 1-4, 14-18 <b>DEX</b> : 12 mg/m <sup>2</sup> /jr, p.o., jrs 1-4, 14-18 <b>Melphalan</b> : 8 mg/m <sup>2</sup> /jr, p.o., jrs 1-4 3 cycles de 5 sem.	50	RC : 10 % (immunofixation négative) RP : 62 %	Survie méd. : 28,2 mois SSP méd. : 21,2 mois Décès : 34 %	<b>Grades 3-4</b> : neutropénie (22 %), thrombocytopénie (10 %)
Hussein <i>et al.</i> , 2006 [34]	Phase II	<b>Thal.</b> : 50-400 mg/jr, p.o. <b>DEX</b> : 40 mg/jr, p.o., jrs 1-4 <b>Doxorubicine liposomale</b> : 40 mg/m <sup>2</sup> , i.v., jr 1 <b>Vincristine</b> : 2 mg, i.v., jr 1 Cycles de 28 jrs	105 (102*) 53 (1 <sup>re</sup> intention)	RC : 36 % RP : 47 % MS : 7 % MP : 6 % Temps méd. avant réponse : 1,2 mois Temps méd. avant meilleure réponse : 4 mois	Survie méd. : ≠ atteinte (après 50 mois) SSP méd. : 28,2 mois	<b>Grades 3-4 (n = 105)</b> : neuropathie (22 %), neutropénie (14 %), pneumonie (12 %)
Hassoun <i>et al.</i> , 2006 [35]	Phase II	<b>Traitement séquentiel</b> : <b>A) Doxorubicine</b> : 9 mg/m <sup>2</sup> /jr, i.v., jrs 1-4 <b>DEX</b> : 40 mg/jr, jrs 1-4, 9-12, 17-20 (1-3 cycles) <b>B) Thal.</b> : 200 mg/jr, p.o. <b>DEX</b> : 40 mg/jr, jrs 1-4, 9-12, 17-20 (2-3 cycles)	45	RC ou nRC : 36 % RP : 49 % MS : 4 % MP : 4 % Temps moy. avant meilleure réponse : 12 sem.	Décès : 0 %	<b>Grades 3-4</b> : lymphopénie (64 %), hyperglycémie (35 %), hyponatrémie (24 %), neutropénie (20 %), hypophosphatémie (18 %), thrombocytopénie (13 %), anémie (9 %), TVP (7 %)
Offidani <i>et al.</i> , 2006 [36]	Phase II multicentrique	<b>Thal.</b> : 100 mg/jr, p.o. <b>DEX</b> : 40 mg/jr, p.o., jrs 1-4, 9-12 <b>Doxorubicine liposomale pegylée</b> : 40 mg/m <sup>2</sup> /jr, i.v., jr 1 3 cycles de 28 jrs ± 2-3 cycles supplémentaires	50	Réponse globale : 98 % RC : 34 % nRC : 14 % TBRP : 10 % RP : 30 % RM : 10 % MP : 2 %	Survie globale à 3 ans : 74 % SSP à 3 ans : 57 % Décès pendant tx : 6 %	<b>Grades 3-4</b> : non hématologiques (36 %), TVP (14 %), neutropénie (12 %) <b>Grades 3-4 reliés à la Thal.</b> : fatigue (6 %)

Auteurs	Étude	Dosage	n	Réponse	Survie	Effets indésirables (≥ 5 %)
Zervas <i>et al.</i> , 2004 [37]	Phase II	<b>Thal.</b> : 200 mg/jr, p.o. <b>DEX</b> : 40 mg/jr, jrs 1-4 (et jrs 15-18 pour 1 <sup>e</sup> cycle) <b>Doxorubicine liposomale</b> : 40 mg/m <sup>2</sup> , i.v., jr 1 <b>Vincristine</b> : 2 mg, jr 1 4 cycles de 28 jrs	39	RC : 10 % RP : 64 %	Survie à 22 mois : 74 % SSP à 22 mois : 55 % Décès : 21 %	<b>Grades 3-4</b> : infections (21 %), thrombocytopénie (15 %), neutropénie (15 %), constipation (10 %), TVP (10 %)
Schütt <i>et al.</i> , 2005 [38]	Phase II	<b>Thal.</b> : 400 mg/jr, p.o. <b>DEX</b> : 20 mg/m <sup>2</sup> /jr, jrs 1-5 <b>Épirubicine</b> : 30 mg/m <sup>2</sup> /jr, i.v., jrs 1-2 <b>Vincristine</b> : 1,5 mg, i.v., jr 1 Cycles de 21 jrs	31	RC : 19 % RP : 61 % MS : 16 % MP : 3 % Temps méd. : 2,8 mois (1,4-7,2)	Survie méd. : ≠ atteinte SSP méd. : 36 mois Décès : 7 %	<b>Grades 3-4</b> : infections (32 %), leucopénie (32 %), TVP (26 %)
Macro <i>et al.</i> 2006 [39]  ⇒ <i>Abrégé</i>	Phase III	<b>A) DEX</b> (40 mg/jr x 4 jrs à toutes les 2 sem. pour 2 mois et 1x/mois pour 2 mois) + <b>Thal</b> (200 mg/jr pour 3 mois) <b>B) DEX</b> (40 mg/jr x 4 jrs à toutes les 2 sem. pour 2 mois et 1x/mois pour 2 mois) + <b>vincristine</b> (0,4 mg/jr x 4 jrs) + <b>doxorubicine</b> (9 mg/m <sup>2</sup> /jr x 4 jrs), à 4 sem. intervalle Mobilisation des CSH et régime d'induction : cytoxan (4 g/m <sup>2</sup> ) + G-CSF (5 µg/kg) + thérapie à haute dose (melphalan, 200 mg/m <sup>2</sup> ) + autogreffe CSH	204 <b>A</b> : 100 <b>B</b> : 104	TBRP avant la collecte de CSH : <b>A</b> = 24,7 %, <b>B</b> = 7,3 % (p=0,0027) TBRP avant melphalan : <b>A</b> = 34,7 %, <b>B</b> = 12,6 % (p=0,002) TBRP 6 mois post-autogreffe: <b>A</b> = 44,4 %, <b>B</b> = 41,7 % (p=0,87)	Décès : <b>A</b> = 6, <b>B</b> = 9	<b>A vs B</b> : TVP (22,8 vs 7,5 %, p=0,004), neuropathie périphérique (17,4 vs 12,9 %) Durée moy. séjour hospitalier avant la mobilisation de CSH : <b>A</b> = 8,3 jrs, <b>B</b> = 20 jrs (p=0,0001)
<b>THALIDOMIDE ET AUTRES AGENTS, EXCLUANT LA DEXAMÉTHASONE</b>						

Auteurs	Étude	Dosage	n	Réponse	Survie	Effets indésirables (≥ 5 %)
Facon <i>et al.</i> , 2007 [40]	Phase III multicentrique	<b>A) Melphalan</b> : 0,25 mg/kg/jr x 4jrs, p.o. + <b>Prednisone</b> : 2 mg/kg/jr x 4jrs, p.o. (12 cycles de 6 sem.) <b>B) A + Thal.</b> : ≤ 400 mg/jr, p.o. <b>C) VAD</b> (2 cycles) : <b>Vincristine</b> (0,4 mg/jr x 4 jrs, i.v.), <b>doxorubicine</b> (9 mg/m <sup>2</sup> /jr), <b>DEX</b> (40 mg/jr, jrs 1-4, p.o.) + <b>Cyclophosphamide</b> : 3 g/m <sup>2</sup> + <b>G-CSF</b> + <b>Melphalan</b> : 100 mg/m <sup>2</sup> x 2 cycles	447 <b>A</b> : 196 <b>B</b> : 125 <b>C</b> : 126	Meilleure réponse à 12 mois ( <b>A</b> vs <b>B</b> ) : RC : <b>A</b> = 2 %, <b>B</b> = 13 %, <b>C</b> = 18 % (p=0,0008) ≥TBRP : <b>A</b> = 7 %, <b>B</b> = 47 %, <b>C</b> = 43 % (p<0,0001) ≥RP : <b>A</b> = 35 %, <b>B</b> = 76 %, <b>C</b> = 65 % (p<0,0001) ( <b>C</b> vs <b>B</b> : p=NS; <b>A</b> vs <b>C</b> : p<0,0001)	Survie méd. : <b>A</b> = 33,2 ± 3,2 mois (13,8-54,8), <b>B</b> = 51,6 ± 4,5 mois (26,6-≠ atteinte), <b>C</b> = 38,3 ± 2,7 mois (13-61,6) ( <b>A</b> vs <b>B</b> : HR=0,59, p=0,0006) ( <b>C</b> vs <b>B</b> : HR=0,69, p=0,027) ( <b>A</b> vs <b>C</b> : HR=0,86, p=0,32) SSP méd. : <b>A</b> = 17,8 ± 1,4 mois, <b>B</b> = 27,5 ± 2,1 mois, <b>C</b> = 19,4 ± 1 mois ( <b>A</b> vs <b>B</b> : HR=0,51, p<0,0001) ( <b>C</b> vs <b>B</b> : HR=0,59, p=0,0002) ( <b>A</b> vs <b>C</b> : HR=0,87, p=0,25) Décès < 3 mois : <b>A</b> = 7 %, <b>B</b> = 2 %, <b>C</b> = 9 %	Décès reliés au tx : <b>A</b> = 2 %, <b>B</b> = 0 %, <b>C</b> = 5 % <b>Grades 3-4 (A vs B)</b> : anémie (14 vs 14 %), neutropénie (26 vs 48 %, p<0,0001), thrombocytopénie (10 vs 14 %), thrombose ou embolie (4 vs 12 %, p=0,008), neuropathie périphérique (0 vs 6 %, p=0,001), somnolence ou fatigue (0 vs 8 %, p<0,0001), infections (9 vs 13 %), constipation (0 vs 10 %, p<0,0001) ⇒ toxicités non hématologiques de grade ≥ 3 : 16 vs 42 % (p<0,0001) <b>Grades 3-4 (B vs C)</b> : anémie (14 vs 100 %), neutropénie (48 vs 100 %), thrombocytopénie (14 vs 100 %), thrombose ou embolie (12 vs 8 %), neuropathie périphérique (6 vs 0 %, p=0,01), somnolence ou fatigue (8 vs 0 %, p=0,002), infections (13 vs 49 %, p<0,0001), toxicité cardiaque (2 vs 10 %, p=0,006), constipation (10 vs 0 %, p=0,0004) ⇒ toxicités non hématologiques de grade ≥ 3 : 42 vs 58 % (p=0,01)
Palumbo <i>et al.</i> , 2006 [41]	Phase III multicentrique	<b>A) Melphalan</b> : 4 mg/m <sup>2</sup> /jr, jrs 1-7 + <b>Prednisone</b> : 40 mg/m <sup>2</sup> /jr, jrs 1-7 <b>B) A + Thal.</b> : 100 mg/jr, p.o. 6 cycles de 28 jrs	255 <b>A</b> : 126 <b>B</b> : 129	RC : <b>A</b> = 2 %, <b>B</b> = 16 % RP : <b>A</b> = 45 %, <b>B</b> = 60 % MP : <b>A</b> = 17 %, <b>B</b> = 8 %	Survie à 3 ans : <b>A</b> = 64 %, <b>B</b> = 80 % (p=0,19) SSP à 2 ans : <b>A</b> = 27 %, <b>B</b> = 54 % (p=0,0006) Décès : <b>A</b> = 21 %, <b>B</b> = 16 %	<b>Grades 3-4 (A vs B)</b> : hématologiques (25 vs 22 %), infections (2 vs 10 %), neurologique (1 vs 10 %), TVP (2 vs 9 %), constipation (0 vs 6 %) ⇒ toxicités de grade ≥ 3 : 25 vs 48 % (p=0,0002)
Palumbo <i>et al.</i> , 2005 [42]	Phase II	<b>Thal.</b> : 100 mg/jr, p.o. <b>Melphalan</b> : 4 mg/m <sup>2</sup> /jr, jrs 1-7 <b>Prednisone</b> : 40 mg/m <sup>2</sup> /jr, jrs 1-7 6 cycles de 28 jrs	49	RC : 18 % nRC : 6 % RP : 49 % MS : 6 % MP : 10 %	Survie méd. : ≠ atteinte SSP méd. : 30 mois Survie à 2 ans : 91 % SSP à 2 ans : 64 %	<b>Grades 3-4</b> : hématologiques (23 %), thrombo-embolie (19 %), infections (12 %), neuropathie (8 %)

Auteurs	Étude	Dosage	n	Réponse	Survie	Effets indésirables (≥ 5 %)
Hulin <i>et al.</i> , 2007 [43]  ⇒ <i>Abrégé</i>	Phase III multicentrique IFM01-01	<b>A) Melphalan, Prednisone et placebo :</b> 12 cycles de 6 sem. de melphalan 0,2 mg/kg/jr, prednisone 2 mg/kg/jr, jrs 1-4 et placebo <b>B) Melphalan, Prednisone et Thal. : A + Thal 100 mg/jr</b>	232 (229*) <b>A : 116 B : 113</b>	RC : <b>A = 1 %, B = 7 %</b> (p<0,001) TBRP : <b>A = 7 %, B = 22 % (p&lt;0,001)</b> ≥RP : <b>A = 31 %, B = 62 % (p&lt;0,001)</b>	Survie méd. : <b>A = 27,7 ± 2,1 mois, B = 45,3 ± 1,6 mois (p=0,03)</b> SSP méd. : <b>A = 19 ± 1,4 mois, B = 24,1 ± 2 mois (p=0,001)</b>	<b>Grades 2-4 (A vs B, p significatif) :</b> neuropathie périphérique (5 vs 20 %), neutropénie (9 vs 23 %), dépression (2 vs 7 %) <b>Grades 2-4 (A vs B, p = NS) :</b> TVP (4 vs 6 %), sommolence (3 vs 6 %) Arrêt de tx : <b>A = 11 %, B = 42 % en raison de toxicité</b>

\*Nombre de patients chez qui la réponse au traitement a pu être évaluée.

<sup>a</sup> Dans la publication, les deux pourcentages sont présentés pour la neuropathie.

DEX : dexaméthasone; HR : *hazard ratio*; IC : intervalle de confiance; IFN : interféron; i.v. : intraveineux; jr : jour; jrs : jours; kg : kilogramme; m : mètre; méd. : médian; mg : milligramme; moy. : moyen; MP : maladie en progression; MS : maladie stable; n : nombre; nRC : réponse presque complète; NS : non significatif; p.o. : *per os*; RC : réponse complète; RM : réponse mineure; RP : réponse partielle; sem. : semaine; SSP : survie sans progression; TBRP : très bonne réponse partielle; Thal. : thalidomide; TVP : thrombophlébite veineuse profonde; tx : traitement; vs : versus.

## 11. ANNEXE IV : Thalidomide après une chimiothérapie conventionnelle

Auteurs	Étude	Dosage	n	Réponse	Survie	Effets indésirables (≥ 5 %)
<b>THALIDOMIDE EN MONOTHÉRAPIE</b>						
Aucune étude répertoriée						
<b>THALIDOMIDE ET DEXAMÉTHASONE</b>						
Terpos <i>et al.</i> , 2005 [44]	Phase II Ctx méd. : 2 (1-5)	Thal. : 200 mg/jr, p.o. DEX : 40 mg/jr, jrs 1-4 Cycles de 15 jrs *acide zolédronique 4 mg/28 jrs depuis le Dx	35	RC : 2 % RP : 54 % MS : 23 % MP : 11 % Temps méd. avant réponse : 11,8 sem. (3,8-64,5)	Survie méd. : 19,5 mois SSP méd. : 8 mois	Grades 3-4 : TVP (11 %), constipation (6 %), neuropathie (6 %)
<b>THALIDOMIDE, DEXAMÉTHASONE ET AUTRES AGENTS</b>						
Hussein <i>et al.</i> , 2006 [34]	Phase II	Thal. : 50-400 mg/jr, p.o. DEX : 40 mg/jr, p.o., jrs 1-4 Doxorubicine liposimale : 40 mg/m <sup>2</sup> , i.v., jr 1 Vincristine : 2 mg, i.v., jr 1 Cycles de 28 jrs	105 (102*) 49 (≥2 <sup>e</sup> intention)	RC : 20 % RP : 55 % MS : 10 % MP : 4 % Temps méd. avant réponse : 1,2 mois Temps méd. Avant meilleure réponse : 4 mois	Survie méd. : 39,9 mois SSP méd. : 15,5 mois	Grades 3-4 (n = 105) : neuropathie (22 %), neutropénie (14 %), pneumonie (12 %)
Lee <i>et al.</i> , 2003 [45]	Phase II	Thal. : 400 mg/jr, p.o. DEX : 40 mg/jr, p.o. x 4 jrs Cisplatine : 10 mg/m <sup>2</sup> /jr, i.v. x 4 jrs Cyclophosphamide : 400 mg/m <sup>2</sup> /jr, i.v. x 4 jrs Etoposide : 40 mg/m <sup>2</sup> /jr, i.v. x 4 jrs Doxorubicine : 10 mg/m <sup>2</sup> /jr, i.v. x 4 jrs 2 cycles à intervalle de 4-6 sem.	236	RC : 7 % nRC : 9 % RP : 16 %  Amélioration non quantifiée chez 54 %	Aucune mention	Grades 3-4 : infections (13 %), nausée/vomissement (6 %), thrombose/embolie (5 %)
<b>THALIDOMIDE ET AUTRES AGENTS, EXCLUANT LA DEXAMÉTHASONE</b>						
Prince <i>et al.</i> , 2005 [46]	Phase II multicentrique > 2 Ctx : 41 %	Thal. : 200-800 mg/jr, p.o. Celecoxib : 400 mg bid, p.o.	66	RC : 3 % RP : 39 % MS : 48 % MP : 5 % Temps méd. : 2,5 mois (2,1-2,8)	Survie méd. : 21,4 mois SSP méd. : 6,8 mois Survie à 1 an : 65 % SSP à 1 an : 37 %	Grades 3-4 : constipation (17 %), œdème (14 %), neuropathie sensitive (11 %), fatigue (8 %), éruption (6 %)

\*Nombre de patients chez qui la réponse au traitement a pu être évaluée.

Bid : deux fois par jour; Ctx : chimiothérapie; DEX : dexaméthasone; Dx : diagnostic; jr : jour; jrs : jours; i.v. : intraveineux; m : mètre; méd. : médian; mg : milligramme; MP : maladie en progression; MS : maladie stable; n : nombre; nRC : réponse presque complète (*near complete response*); p.o. : *per os*; RC : réponse complète; RP : réponse partielle; sem. : semaine; SSP : survie sans progression; Thal. : thalidomide; TVP : thrombophlébite veineuse profonde.

## 12. ANNEXE V : Thalidomide après une autogreffe de cellules souches

Auteurs	Étude	Dosage	n	Réponse	Survie	Effets indésirables (≥ 5 %)
<b>THALIDOMIDE EN MONOTHÉRAPIE</b>						
Abdelkefi <i>et al.</i> , 2007 [47]	Phase III multicentrique à faible puissance	<b>A) Greffe tandem</b> (Thal. 200 mg/jr si rechute ou progression) <b>B) Thal. en entretien</b> : 100 mg/jr x 6 mois, à partir de 3 mois post-greffe (greffe si rechute ou progression)  Thal-DEX en induction pour <b>A</b> et <b>B</b>  <b>A)</b> 82 % de greffe tandem et 19 % ont reçu Thal. <b>B)</b> 80 % ont reçu Thal.	195 <b>A</b> : 97 <b>B</b> : 98	Réponse 6 mois après la 2 <sup>e</sup> greffe pour <b>A</b> et après 3 mois d'entretien pour <b>B</b> :  RC + TBRP : <b>A</b> = 51 %, <b>B</b> = 67 % (p=0,024) RP : <b>A</b> = 39 %, <b>B</b> = 27 % (p=NS) RM : <b>A</b> = 6 %, <b>B</b> = 4 % (p=NS) MP : <b>A</b> = 4 %, <b>B</b> = 2 % (p=NS)	Survie à 3 ans : <b>A</b> = 63 % (IC 95% : 45-80), <b>B</b> = 88 % (IC 95% : 80-95), p=0,052 SSP à 3 ans : <b>A</b> = 57 % (IC 95% : 38-76), <b>B</b> = 85 % (IC 95% : 76-93), p=0,038 Décès : <b>A</b> = 20 %, <b>B</b> = 9 %	<b>Grade 3 ou 4 (A vs B)</b> : neuropathie périphérique (11 % vs 4 %), fatigue (6 % vs 3 %), constipation (6 % vs 1 %) Arrêt de tx : <b>B</b> = 9 % en raison de toxicité
Martino <i>et al.</i> , 2007 [48]	Phase II	Thal. : 100 mg/jr, p.o.  Durée méd. de tx : 13 mois (3-26)	17	Meilleure réponse post-Thal. : Globale : 76,5 % RC : 23,5 % nCR : 52,9 % Meilleure réponse globale post-greffe et pré-Thal. : 47,1 %	Survie à 4 ans : 60,9 ± 12,8 % SSP méd. : 46,6 mois (IC 95% : 31,8-61,4) SSP à 4 ans : 38,1 ± 14,2 % Décès reliés au tx : 0 %	<b>Grades 3 et 4</b> : ischémie transitoire (18 %), neuropathie périphérique (12 %), fatigue (12 %), infections opportunistes graves (6 % dues au virus de l'herpès et 6 % dues au virus de la varicelle), neutropénie (6 %), décompte plaquettaire bas (6 %), impuissance érectile (6 %), toxicité gastro-intestinale avec anorexie, perte de poids (6 %)
Sahebi <i>et al.</i> , 2006 [49]	Phase II	Thal. : 50-400 mg/jr, p.o. x 18 mois Durée méd. tx : 11 mois (0,5-18)	29	Réponse à 6 mois post-greffe : RC : 34 % nRC : 10 % RP : 24 % MS : 17 % MP : 10 %	Survie à 2 ans : 83 % SSP à 2 ans : 49 % Décès : 21 % (aucun relié au tx)	<b>Grade 3</b> : neuropathie périphérique (7 %), fatigue (7 %)
Santos <i>et al.</i> , 2004 [50]	Phase II	Thal. : 100-400 mg/jr, p.o. x 1 an	12 (11*)	RC : 73 % RP : 27 %	Aucune mention	<b>Grades 1-2</b> : constipation (83 %), somnolence (42 %), éruption (33 %)
Richardson <i>et al.</i> , 2004 [51]	Phase II multicentrique	Thal. : 200-600 mg/jr, p.o. x 12 sem. puis 200 mg/jr, p.o. jusqu'à 1 an	30 (26*)	RP : 33 % MS : 17 % MP : 27 % Durée méd. : 6 mois	Survie méd. : ≠ atteinte SSP méd. : 6 mois	<b>Grades 1-2</b> : constipation (43 %), fatigue (37 %), éruption (33 %), neuropathie (30 %) <b>Grade 3</b> : neuropathie (7 %)
Tosi <i>et al.</i> , 2001 [52]	Étude pilote	Thal. : 100-800 mg/jr, p.o.	11	RP : 36 % MP : 27 %	Aucune mention	<b>Grades 3-4</b> : léthargie (33 %), constipation (25 %), œdème (17 %)
<b>THALIDOMIDE ET DEXAMÉTHASONE</b>						
Alexanian <i>et al.</i> , 2002 [53]	Phase II	Thal. : 100-300 mg/jr, p.o. DEX : 20 mg/m <sup>2</sup> /jr, p.o., jrs 1-4, 9-12, 17-20	21	RC : 19 % RP : 62 % MS : 19 %	Aucune mention	<b>Grades 1-4</b> : constipation (86 %), fatigue (67 %), œdème (17 %), paresthésie (14 %)

Auteurs	Étude	Dosage	n	Réponse	Survie	Effets indésirables (≥ 5 %)
Offidani <i>et al.</i> , 2007 [54] ⇒ Abrégé	Phase III	A) IFN-α : 3 x 10 <sup>6</sup> U, 3x/sem. + DEX (20 mg/jr x 4 jrs/mois) B) Thal (100 mg/jr) + DEX (20 mg/jr x 4 jrs/mois)	100 A : 50 B : 50	↑ réponse obtenue en induction avec tx d'entretien : A = 10 %, B = 11 % (p=0,832)	Survie à 3 ans : A = 46 %, B = 67 % (p=0,03) Rechute : A = 60 %, B = 33 % (p=0,009)	Neurotoxicités plus fréquentes chez B Fièvre, anorexie, perte de poids, fatigue, toxicités hématologiques, dysfonctions cardiaques et hépatiques plus fréquentes chez A Arrêt de tx : A = 26 %, B = 8 % (p=0,017)
<b>THALIDOMIDE, DEXAMÉTHASONE ET AUTRES AGENTS</b>						
Aucune étude répertoriée						
<b>THALIDOMIDE ET AUTRES AGENTS, EXCLUANT LA DEXAMÉTHASONE</b>						
Attal <i>et al.</i> , 2006 [55]	Phase III multicentrique	A) aucun entretien B) Pamidronate : 90 mg, i.v., aux 4 sem. A) B + Thal. : 400 mg/jr	597 A : 200 B : 196 C : 201	RC + TBRP : A = 55 %, B = 57 %, C = 67 % (p=0,03)	A vs B vs C Survie à 4 ans : 77 vs 74 vs 87 % (p<0,04) SSE à 3 ans : 36 vs 37 vs 52 % (p<0,009) SSP à 3 ans : 38 vs 39 vs 51 % (p<0,008)	Grades 3-4 (A vs B vs C) : infections (4 vs 7 vs 6 %), neuropathie périphérique (1 vs 2 vs 7 %, p=0,0001), fatigue (1 vs 2 vs 6 %, p=0,0001), neutropénie (0 vs 1 vs 6 %, p=0,001)
Stewart <i>et al.</i> , 2004 [56]	Phase II multicentrique	A) Thal. : 200 mg/jr + Prednisone : 50 mg/jr, en alternance B) Thal. : 400 mg/jr + Prednisone : 50 mg/jr, en alternance	77 A : 45 B : 22	A et B combinés RC ou nRC : 38 %	A et B combinés Survie à 1 an : 91 % SSP méd. : 32,3 mois SSP à 1 an : 81 %	Grade 3 (A) : neurologique (22 %), cardiovasculaire (18 %), douleur (18 %), infections (9 %) Grade 3 (B) : neurologique (27 %), cardiovasculaire (14 %), douleur (9 %)
Spencer <i>et al.</i> , 2006 [57] ⇒ Abrégé	Étude ALLG MM6 Phase III multicentrique	A) Thal. (200 mg/jr, max. 12 mois) + Prednisolone (50 mg/jr jusqu'à la progression de la maladie), en alternance B) Prednisolone (50 mg/jr)	243 A : 114 B : 129	Suivi méd. : 2 ans	SSP : A > B (p=0,0003) SSP estimée à : - 1 an : 91 vs 69 % - 2 ans : 63 vs 36 % - 3 ans : 35 vs 25 % Survie globale : - 2 ans : 90 vs 81 % - 3 ans : 84 vs 75 % (p=0,10) Association significative entre la SSP et le taux de β <sub>2</sub> -microglobuline avant l'autogreffe (HR=1,89, IC 95 % : 1,05-3,37, p=0,032)	A vs B : ↑ toxicités neurologiques

\*Nombre de patients chez qui la réponse au traitement a pu être évaluée.

DEX : dexaméthasone; IC : intervalle de confiance; IFNα : interféron alpha; jr : jour; jrs : jours; m : mètre; max. : maximum; méd. : médian; mg : milligramme; MP : maladie en progression; MS : maladie stable; n : nombre; nRC : réponse presque complète (*near complete response*); NS : non significatif; p.o. : *per os*; RC : réponse complète; RM : réponse mineure; RP : réponse partielle; sem. : semaine; SSE : survie sans événement; SSP : survie sans progression; TBRP : très bonne réponse partielle; Thal. : thalidomide; tx : traitement; U : unités.

### 13. ANNEXE VI : Thalidomide après une chimiothérapie conventionnelle et/ou une chimiothérapie à haute dose suivie d'une greffe de cellules souches

Auteurs	Thérapies antérieures	Dosage	n	Réponse	Survie	Effets indésirables (grades 3-4, ≥ 5 %)
<b>THALIDOMIDE EN MONOTHÉRAPIE</b>						
Cibeira <i>et al.</i> , 2006 [58]	Tx méd. : 2 (1-4) > 2 tx : 70 % Autogreffe : 38 %	Thal. : 200-800 mg/jr, p.o.	42	RP : 17 % RM : 26 %	Survie méd. : 12,4 mois (0,3->70,4)	Fatigue (34 %), neuropathie périphérique (28 %), constipation (17 %), tremblements (11 %), somnolence (11 %), irritation cutanée (6 %), œdème périphérique (6 %), étourdissements/ataxie (6 %), bloc auriculoventriculaire-Mobitz I (6 %), nausée/vomissement (6 %) Arrêt de tx : toxicité (10 pts), MP (4 pts), décès liés à une pneumonie avec insuffisance respiratoire (2 pts)
Uppal <i>et al.</i> , 2005 [59]	Autogreffe : 24 %	Thal. : 200-800 mg/jr, p.o.	29 (26*)	RC : 46 % RP : 8 % MS : 24 % MP : 15 %	Aucune mention	Constipation (100 %), somnolence (88 %)
Waage <i>et al.</i> , 2004 [60]	> 2 tx : 32 % Autogreffe : 42 %	Thal. : 200-800 mg/jr, p.o.	65	RC : 6 % RP : 14 %	Survie à 1 an : 49 % Survie à 2 ans : 32 %	Constipation (13 %)
Kodama <i>et al.</i> , 2004 [61]	Autogreffe : 50 %	Thal. : 100-800 mg/jr, p.o.	12	RP : 33 % MS : 25 %	Survie méd. : 21,3 mois	<b>Grade 4</b> : constipation (58 %), fièvre (17 %), leucopénie (17 %), somnolence (8 %), thrombocytopénie (8 %)
Schey <i>et al.</i> , 2003 [62]	Tx méd. : 2 (1-8) Autogreffe : 36 %	Thal. : 200-600 mg/jr, p.o.	69	RC : 1 % RP : 26 %	Survie méd. : 19 mois SSP méd. : 14 mois	Thrombose / embolie (10 %)
Kumar <i>et al.</i> , 2003 [63]	Autogreffe : 16 %	Thal. : 200-800 mg/jr, p.o.	32	RP : 31 % MS : 31 % MP : 13 %	Survie méd. : 22 mois SSP méd. : 15,7 mois	Neutropénie (31 %), neuropathie (16 %), somnolence (13 %), constipation (6 %)
Kees <i>et al.</i> , 2003 [64]	Autogreffe : 33 % Allogreffe : 4 %	Thal. : 50-400 mg/jr, p.o.	12	RP : 33 % MS : 33 %	Aucune mention	TVP (8 %)
Huang <i>et al.</i> , 2003 [65]	Autogreffe : 6 %	Thal. : 100-800 mg/jr, p.o.	50	RP : 20 % MS : 28 % MP : 28 %	Survie à 1 an : 61 % Survie à 2 ans : 36 % SSP méd. : 12 mois	Fatigue / somnolence (75 %), constipation (63 %), éruption (44 %), engourdissements (44 %)
Neben <i>et al.</i> , 2002 [66]	Cycles méd. : 7 (3-30) Autogreffe : 72 %	Thal. : 100-400 mg/jr, p.o.	83	RC : 1 % RP : 19 %	Survie à 1 an : 86 % SSP à 1 an : 45 %	Frisson / engourdissements (6 %), infections (5 %)
Tosi <i>et al.</i> , 2002 [67]	Tx méd. : 3 (2-9) Autogreffe : 37 % Allogreffe : 3 % 1 <sup>re</sup> intention : 2 %	Thal. : 100-800 mg/jr, p.o.	65 (60*)	RP : 26 % MS : 28 %	Aucune mention	Constipation (52 %), léthargie (34 %), neurotoxicité (14 %), éruption (11 %)
Yakoub-Agha <i>et al.</i> , 2002 [68]	Tx méd. : 3 (2-6) Autogreffe : 70 %	Thal. : 50-800 mg/jr, p.o.	83	RP : 48 % MS : 16 % MP : 18 %	Survie méd. : 13 mois Survie à 1 an : 57 % SSE à 1 an : 50 %	Somnolence et constipation

Auteurs	Thérapies antérieures	Dosage	n	Réponse	Survie	Effets indésirables (grades 3-4, ≥ 5 %)
Kakimoto <i>et al.</i> , 2002 [69]	Autogreffe : 43 % Allogreffe : 8 %	Thal. : 200-400 mg/jr, p.o.	26 (24*)	RP : 42 % MS : 13 % MP : 46 %	Aucune mention	<b>Grade 3</b> : neutropénie (8 %) <b>Grade 4</b> : neutropénie (23 %)
Bladé <i>et al.</i> , 2001 [70]	Tx méd. : 2 (1-4) Autogreffe : 30 % Rtx : 4 %	Thal. : 100-800 mg/jr, p.o.	23	RP : 13 % MS : 9 % MP : 39 %	Aucune mention	<b>Grades 1-4</b> : somnolence (70 %), constipation (61 %), fatigue (48 %)
Hus <i>et al.</i> , 2001 [71]	Tx moy. : 4 (2-6) Autogreffe : 4 %	Thal. : 200-400 mg/jr, p.o.	53	RC : 8 % RP : 28 %	Survie moy. : 58 mois SSP moy. : 55 mois	<b>Grade 3</b> : leucopénie (6 %)
Barlogie <i>et al.</i> , 2001 [72]	Autogreffe : 76 %	Thal. : 200-800 mg/jr, p.o.	169	RC : 2 % RP : 28 %	Survie à 2 ans : 48 % SSE à 2 ans : 20 %	Somnolence / confusion / tremblements (25 %), constipation / nausée / vomissements (16%), neuropathie (9%)
Kneller <i>et al.</i> , 2000 [73]	Tx méd. : 3 (1-6) Autogreffe : 53 %	Thal. : 200-800 mg/jr, p.o.	17	RP : 59 % MS : 6 % MP : 29 %	Aucune mention	<b>Grades 1-4</b> : somnolence (65 %), constipation (29 %), fatigue (29 %)
Singhal <i>et al.</i> , 1999 [74]	Autogreffe : 90 %	Thal. : 200-800 mg/jr, p.o.	84	RC : 2 % RP : 23 %	SSP méd. : ≠ atteinte SSE méd. : 3 mois Survie à 1 an : 58 % SSE à 1 an : 22 %	<10 % des pts
<b>THALIDOMIDE ET DEXAMÉTHASONE</b>						
Murakami <i>et al.</i> , 2007 [75]	Ctx : 1-3 tx chez 74 % Autogreffe : 26 %	Thal. : 100-200 mg/jr, p.o. DEX : 1-4 mg/jr	66	nRC : 6 % RP : 20 % RM : 38 % MS : 18 % MP : 9 %	Survie méd. : 25,4 mois Survie à 2 ans : 50,1 % SSP méd. : 6,2 mois	<b>Grades 2-4</b> : insuffisance hépatique (8 %), neuropathie périphérique (8 %) <b>Grades 3-4</b> : leucopénie (11 %)
Bernardeschi <i>et al.</i> 2006 [76]	1 <sup>ère</sup> intention : surtout Melphalan et Prednisone VAD : 52 % Rtx : 19 % Endoxan : 15 % INFα : 7 % Haute dose de melphalan et autogreffe : 4 %	Thal. : 100 mg/jr, p.o. DEX : 40 mg/jr, p.o.	27 (24*)	Globale : 66 %	Décès reliés au tx : 3 pts (1 insuffisance rénale aiguë, 1 hypertension pulmonaire et 1 thrombose cérébro-veineuse)	Effets indésirables : 9 pts Arrêt de tx : 2 pts avec neuropathie de grade 3
Schütt <i>et al.</i> , 2005 [77]	Autogreffe : 45 % Anthracyclines : 55 % Melphalan / prednisone : 72 %	Thal. : 200-400 mg/jr, p.o. DEX : 20 mg/m <sup>2</sup> /jr, jrs 1-4 Cycle de 21 jrs	29	RC : 17 % RP : 45 % MS : 28 % MP : 10 %	Survie méd. : 26,1 mois SSE méd. : 7,2 mois Survie à 1 an : 66 % Survie à 2 ans : 54 % Survie à 3 ans : 38 %	Infections (10 %)
Tosi <i>et al.</i> , 2004 [78]	Ctx : 1-3 tx Autogreffe : 45 % Thal. : 24 %	Thal. : 100-400 ou 200 mg/jr, p.o. DEX : 40 mg/jr, jrs 1-4 Cycle de 28 jrs	20	RP : 45 %	Survie moy. : 7 mois	<b>Grades 2-4</b> : constipation (25 %), léthargie (25 %)
Bernardeschi <i>et al.</i> , 2004 [79]	Autogreffe : 5 % Rtx : 25 % Haute dose : 35 %	Thal. : 100 mg/jr, p.o. DEX : 40 mg/jr, p.o., jrs 1-4 Cycle de 28 jrs	20	RP : 60 % MS : 20 % MP : 15 %	Survie méd. : > 37 mois	
Palumbo <i>et al.</i> , 2004 [80]	Haute dose : 57 % Ctx : 43 %	Thal. : 100 mg/jr, p.o. DEX : 40 mg/jr, p.o., jrs 1-4 Cycle de 28 jrs	120	RP : 52 %	Survie méd. : 27 mois SSP méd. : 12 mois	<b>Grade 3</b> : 4 %

Auteurs	Thérapies antérieures	Dosage	n	Réponse	Survie	Effets indésirables (grades 3-4, ≥ 5 %)
Anagnostopou-los <i>et al.</i> , 2003 [81]	> 2 tx : 77 % Autogreffe : 11 % Thal. : 24 %	<b>Thal.</b> : 200-600 mg/jr p.o. <b>DEX</b> : 20 mg/m <sup>2</sup> /jr, p.o., jrs 1-5 Cycle de 15 jrs	47	Globale : 47 % RC : 13 %	Survie méd. : 38 mois	<b>Grade 3</b> : TVP (8 %), engourdissements (8 %)
Dimopoulos <i>et al.</i> , 2001 [82]	> 2 tx : 66 % Autogreffe : 32 %	<b>Thal.</b> : 200-400 mg/jr, p.o. <b>DEX</b> : 20 mg/m <sup>2</sup> /jr, jrs 1-4, 9-12, 17-20 (1 <sup>e</sup> cycle) et jrs 1-4 (cycles suivants)	44	RP : 55 % MS : 18 % MP : 25 %	Survie méd. : 12,6 mois	<b>Grades 1-4</b> : constipation (75 %), fatigue / somnolence (57 %), xérostomie (34 %), changement d'humeur (33 %), tremblements (30 %), neuropathie (23 %), éruption (21 %), maux de tête (21 %), œdème (17 %), TVP (7 %)
Palumbo <i>et al.</i> , 2001 [83]	Haute dose : 48 % Ctx : 52 %	<b>Thal.</b> : 100 mg/jr, p.o. <b>DEX</b> : 40 mg/jr, jrs 1-4 Cycle de 28 jrs	77	RC : 3 % RP : 38 %	Survie méd. : ≠ atteinte SSP méd. : 12 mois	<b>Grades 1-4</b> : frisson / engourdissements (17 %), constipation (12 %), fatigue (8 %), somnolence (6 %)
<b>THALIDOMIDE, DEXAMÉTHASONE ET AUTRES AGENTS</b>						
Offidani <i>et al.</i> , 2006 [84]	> 2 tx : 54 % Autogreffe : 40 %	<b>Thal.</b> : 100 mg/jr, p.o. <b>DEX</b> : 40 mg/jr, p.o., jrs 1-4, 9-12 <b>Doxorubicine liposomale</b> : 40 mg/m <sup>2</sup> , jr 1 Cycle de 28 jrs	50	RC : 26 % nRC : 6 % RP : 44 % MP : 8 %	Survie méd. : ≠ atteinte SSP méd. : 22 mois SSE méd. : 17 mois Survie à 1 an : 79 % SSP à 1 an : 70 % SSE à 1 an : 61 %	<b>Grades 3-4</b> : neutropénie (16 %)
Ciulli <i>et al.</i> , 2006 [85]	Tx méd. : 4 (2-8) Autogreffe : 11 % Allogreffe : 11 % Thal. / DEX : 100 % Rtx : 22 %	<b>Thal.</b> : 100 mg/jr, p.o. <b>DEX</b> : 24 mg/jr, p.o., jrs 1-2, 4-5, 8-9, 11-12 <b>Bortézomib</b> : 1 mg/m <sup>2</sup> /jr, i.v., jrs 1, 4, 8, 11 8 cycles de 28 jrs	18 (17*)	RC : 12 % RP : 35 % MS : 35 % MP : 12 %	Survie à 11 mois : 71 %	<b>Grades 2-4</b> : fatigue (50 %), nausée (22 %)
Palumbo <i>et al.</i> , 2006 [86]	Autogreffe : 100 % Thal. / DEX : 54 % 2 <sup>ème</sup> autogreffe comme tx de sauvetage : 50 % Tx méd. : 3 (2-7) Temps méd. du dx à MVTD : 48,5 mois (2,3-142)	<b>Traitement d'induction</b> <b>Thal.</b> : 200 mg, jrs -6 à -3 <b>DEX</b> : 20 mg, jrs -6 à -3 <b>Melphalan</b> : 50 mg/m <sup>2</sup> , jrs -6 et -3 <b>Bortézomib</b> : 1,3 mg/m <sup>2</sup> , jrs -6 et -3 Suivi d'un support de CSH au jr 0	26	RC : 4 % nRC : 12 % TBRP : 8 % RP : 42 % Réponse marginale : 19 %	SSP méd. : 6 mois	<b>Grade 3</b> : thrombocytopénie (46 %), anémie (42 %), pneumonie (35 %), fièvre neutropénique (12 %) <b>Grade 4</b> : neutropénie (100 %, durée méd. : 6 jrs), thrombocytopénie (54 %, durée méd. : 5 jrs), anémie (38 %)
Ochiai <i>et al.</i> , 2005 [87]	> 2 tx : 100 % Autogreffe : 33 % Thal. : 25 %	<b>Thal.</b> : 300 mg/jr, p.o. <b>DEX</b> : 12 mg/jr, jrs 1-4 <b>Incadronate</b> : 10 mg/jr, i.v., jrs 1, 8, 15 Cycle de 21 jrs	12 (9*)	RP : 33 %	Survie à 2 ans : 68,5 %	<b>Grade 3</b> : somnolence (17 %), apnée (17 %), neutropénie (8 %), constipation (8 %)
Kyriakou <i>et al.</i> , 2005 [88]	> 1 tx : 81 % Autogreffe : 40 % Allogreffe : 15 % Rtx : 50 %	<b>Thal.</b> : 300 mg/jr, p.o. max <b>DEX</b> : 40 mg/jr, p.o., jrs 1-4 <b>Cyclophosphamide</b> : 300 mg/m <sup>2</sup> /jr, 1x/sem., p.o. Cycle de 28 jrs	52	RC : 17 % RP : 62 % MS : 6 % MP : 4 %	Survie à 2 ans : 73 % SSE à 2 ans : 34 %	Neutropénie (23 %)

Auteurs	Thérapies antérieures	Dosage	n	Réponse	Survie	Effets indésirables (grades 3-4, ≥ 5 %)
Garcia-Sanz <i>et al.</i> , 2004 [89]	> 1 tx : 52 % Autogreffe : 32 % DEX haute dose : 71 %	<b>Thal.</b> : 200-800 mg/jr, p.o. <b>DEX</b> : 40 mg/jr, p.o., jrs 1-4 <b>Cyclophosphamide</b> : 50 mg/jr, p.o. Cycle de 21 jrs	71	RC : 2 % RP : 55 % MS : 26 %	Survie à 2 ans : 66 % SSP à 2 ans : 57 %	Neutropénie (10 %), infections (7 %), TVP (7 %)
Dimopoulos <i>et al.</i> , 2004 [90]	> 2 tx : 55 % Autogreffe : 32 % Thal. : 19 %	<b>Thal.</b> : 400 mg/jr, p.o., jrs 1-5, 14-18 <b>DEX</b> : 20 mg/m <sup>2</sup> /jr, p.o., jrs 1-5, 14-18 <b>Cyclophosphamide</b> : 150 mg/m <sup>2</sup> , p.o., bid, jrs 1-5	53	RC : 5 % RP : 55 % MS : 22 % MP : 18 %	Survie méd. : 17,5 mois SSP méd. : 8,2 mois	Neutropénie (26 %)
Kropff <i>et al.</i> , 2003 [91]	> 1 tx : 53 % Autogreffe : 52 % Rtx : 45 %	<b>Thal.</b> : 100-400 mg/jr, p.o. <b>DEX</b> : 20 mg/m <sup>2</sup> /jr, p.o., jrs 1-4, 9-12, 17-20 <b>Cyclophosphamide hyperfractionnée</b> : 300 mg/m <sup>2</sup> x 6 doses, i.v., jrs 1-3	60 (57*)	RC : 4 % RP : 68 % MS : 11 % MP : 5 %	Survie méd. : 19 mois SSE méd. : 11 mois	<b>Grade 4</b> : neutropénie (67 %), thrombopénie (17 %), infections (9 %), hyperglycémie (5 %) <b>Grade 3</b> : neutropénie (19 %), infections (17 %), neuropathies (16 %), thrombopénie (13 %), ↑ d'enzymes hépatiques (9 %), thrombose / embolie (7 %), ACV (5 %), œdème (5 %)
Badros <i>et al.</i> , 2005 [92]	> 3 tx : 36 % Autogreffe : 91 % Allogreffe : 3 % Thal. : 45 %	<b>Thal.</b> : 200-400 mg/jr, p.o., à partir du jr 4 <b>DEX</b> : 40 mg/jr, p.o., jrs 4-7 <b>G3139</b> : 5-7 mg/kg/jr, i.v., jrs 1-7 3 cycles de 21 jrs	33	RC : 6 % nRC : 12 % RP : 36 % MS : 6 % MP : 12 %	Survie méd. : 17,4 mois SSP méd. : 12 mois	<b>Grade 3</b> : neutropénie (24 %), hypocalcémie (18 %), infections (15 %), thrombocytopenie (15 %), hyperglycémie (12 %), leucopénie (12 %), anémie (9 %), thrombose (9 %), constipation (6 %), neuropathie (6 %), œdème (6 %) <b>Grade 4</b> : neutropénie (12 %)
Moehler <i>et al.</i> , 2001 [93]	Autogreffe : 61 %	<b>Thal.</b> : 400 mg/jr p.o. <b>DEX</b> : 40 mg, jrs 1-4 <b>Cyclophosphamide</b> : 400 mg/m <sup>2</sup> /jr, i.v., jrs 1-4 <b>Etoposide</b> : 40 mg/m <sup>2</sup> /jr, i.v., jrs 1-4 3-6 cycles de 28 jrs	56 (50*)	RC : 4 % RP : 64 % MS : 6 % MP : 8 %	Survie à 1 an : 63 % SSP méd. : 16 mois SSP à 1 an : 60 %	Leucopénie (75 %), infections (36 %), thrombopénie (20 %), problèmes cardiovasculaires (7%), frisson/engourdissements (5%)
<b>THALIDOMIDE ET AUTRES AGENTS, EXCLUANT LA DEXAMÉTHASONE</b>						

Auteurs	Thérapies antérieures	Dosage	n	Réponse	Survie	Effets indésirables (grades 3-4, ≥ 5 %)
Suvannasan-kha <i>et al.</i> 2007 [94]	Aucune limite quant au type et au nombre Greffe : 43,2 % Agents alkylants : 64,9 % Thal. : 8,1 %	<b>Thal.</b> : 200 mg/jr, p.o. <b>Cyclophosphamide</b> : 50 mg bid, p.o., 21 jrs <b>Prednisone</b> : 50 mg/jr, p.o., à tous les 2 jrs Cycle de 28 jrs	37 (35*)	Suivi méd. : 25,3 mois (IC 95 % : 23,2-27,7) RC : 20 % nRC : 5,7 % RP : 37,1 % MS : 22,9 % MP : 8,6 % Réponse à 3, 6 et 9 mois : 71,4 %, 82,9 % et 88,6 % Durée méd. : 14,5 mois (IC 95 % : 8,1-≠ atteinte)	Survie méd. : ≠ atteinte SSP méd. : 13,2 mois (IC 95 % : 9,4-21,0)	Leucopénie (42,9 %), neutropénie (40 %), hyperglycémie (20 %), neuropathie sensorielle (11,4 %), neutropénie fébrile (11,4 %), thrombocytopénie (11,4 %), anémie (8,6 %), thrombose (8,6 %), insuffisance rénale (8,6 %), syncope (8,6 %), fatigue (5,7 %), hypocalcémie (5,7 %), neuropathie motrice (5,7 %), rougeur (5,7 %), douleur (5,7 %)
Chiou <i>et al.</i> , 2007 [95]	Melphalan / prednisone : 75 % VAD : 44 % Autres Ctx : 6 % Autogreffe : 6 % Rtx : 44 %	<b>Thal.</b> : 200-800 mg/jr, p.o. <b>IFN-α-2B</b> : 3 x 10 <sup>6</sup> U/m <sup>2</sup> , s.c., 3x/sem.	16	RM : 19 %	Survie méd. : 15,2 mois SSE méd. : 1,5 mois	Neutropénie (31,3 %), anémie (18,8 %), thrombocytopénie (18,8 %), infections (12,5 %), leucopénie (6,3 %), constipation (6,3 %), somnolence (6,3 %), vertige (6,3 %), éruption cutanée (6,3 %)
Palumbo <i>et al.</i> , 2006 [96]	Tx méd. : 3 (2-6) Autogreffe : 67 %	<b>Thal.</b> : 50-100 mg/jr, p.o. <b>Prednisone</b> : 50 mg/jr, p.o., à partir du jr 2 <b>Melphalan</b> : 20 mg/m <sup>2</sup> , i.v., jr 1	24	RC : 13 % RP : 29 % MS : 25 % MP : 17 %	Survie méd. : 14 mois SSP méd. : 9 mois	<b>Grade 3</b> : neutropénie (33 %), anémie (32 %), thrombocytopénie (12 %), névralgie (8 %)
Hovenga <i>et al.</i> , 2005 [97]	Autogreffe : 37 % Melphalan / prednisone ou VAD : 63 %	<b>Thal.</b> : 100-400 mg/jr p.o. <b>Cyclophosphamide</b> : 100-150 mg/jr Cycle de 28 jrs	38	RC : 11 % RP : 53 % MS : 5 % MP : 16 %	SSP méd. : 30 mois	Somnolence (20 %), neurotoxicité (16 %), constipation (13 %), infections (6%)
Offidani <i>et al.</i> , 2004 [98]	> 2 Ctx : 54 % 1 <sup>re</sup> intention : 7 % Autogreffe : 37 %	<b>Thal.</b> : 100-400 mg/jr, p.o. <b>Melphalan</b> : 0,20 mg/kg/jr, jrs 1-4 Cycle de 28 jrs	59	RP : 46 % MS : 27 % MP : 8 %	Survie méd. : ≠ atteinte Survie à 2 ans : 58 %	<b>Grades 2-4</b> : constipation (69 %), somnolence (34 %), neuropathie (31 %), fatigue (20 %), leucopénie (8 %), TVP (7 %)
Offidani <i>et al.</i> , 2004 [99]	> 2 tx : 56 % Autogreffe : 41 % Melphalan : 96 %	<b>Thal.</b> : 100-600 mg/jr, p.o. <b>Melphalan</b> : 0,20 mg/kg/jr, jrs 1-4 Cycle de 28 jrs	27	RC : 11 % RP : 48 % MS : 15 % MP : 4 %	Survie à 2 ans : 61 % SSP méd. : ≠ atteinte SSP à 2 ans : 61 %	<b>Grade 3</b> : leucopénie (30 %)
Mileshkin <i>et al.</i> , 2003 [100]	> 2 tx : 64 % Autogreffe : 21 % Allogreffe : 5 %	<b>Thal.</b> : 200-800 mg/jr, p.o. <b>IFN-α-2B</b> : 3 x 10 <sup>6</sup> U, s.c., 3x/sem., à partir de la 12 <sup>e</sup> sem.	75	RC : 1 % RP : 27 % MS : 55 % MP : 15 %	Survie méd. : 14,6 mois Survie à 1 an : 56 % SSP méd. : 5,5 mois SSP à 1 an : 23 %	<b>Grade 3</b> : neutropénie (26 %), fatigue (11 %), syncope (11 %), constipation (5 %), ischémie (5 %) <b>Grade 4</b> : neutropénie (5 %), anémie (5 %)
Ciepluch <i>et al.</i> , 2002 [101]	Tx moy. : 3,3 (2-5) Autogreffe : 31 % Allogreffe : 8 %	<b>Thal.</b> : 200-400 mg/jr, p.o. <b>Pamidronate</b> : 90 mg/jr, i.v., jr 1 Cycle de 28 jrs	13	Globale : 53 %	Aucune mention	Aucune toxicité

Auteurs	Thérapies antérieures	Dosage	n	Réponse	Survie	Effets indésirables (grades 3-4, ≥ 5 %)
*Nombre de patients chez qui la réponse au traitement a pu être évaluée.						
ACV : accident cardiovasculaire; bid : deux fois par jour; CSH : cellules souches hématopoïétiques; Ctx : chimiothérapie; DEX : dexaméthasone; dx : diagnostic; IC : intervalle de confiance; INF : interféron; i.v. : intraveineux; jr : jour; jrs : jours; kg : kilogramme; m : mètre; max : maximum; méd. : médian; mg : milligramme; moy. : moyen; MP : maladie en progression; MS : maladie stable; MVTD : melphalan, bortézomib, thalidomide et dexaméthasone; n : nombre; nRC : réponse presque complète ( <i>near complete response</i> ); p.o. : <i>per os</i> ; pts : patients; RC : réponse complète; RM : réponse mineure; RP : réponse partielle; Rtx : radiothérapie; s.c. : sous-cutané; sem. : semaine; SSE : survie sans événement; SSP : survie sans progression; TBRP : très bonne réponse partielle; Thal. : thalidomide; TVP : thrombophlébite veineuse profonde; tx : traitement; U : unité; VAD : vincristine, adriamycine, dexaméthasone.						

## 14. ANNEXE VII : Liste des auteurs et des réviseurs

---

### 14.1 Rédaction

M<sup>me</sup> Stéphanie Goulet, Ph.D., Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

M<sup>me</sup> Mélanie Kavanagh, Ph.D., Direction de la lutte contre le cancer (MSSS)

Dr Richard LeBlanc, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)

M<sup>me</sup> Nathalie Letarte, pharmacienne, Hôpital Saint-Luc (CHUM)

Dr Jean-Pierre Moquin, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

### 14.2 Révision externe

Dr Jean Roy, hématologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Dr Marc Lalancette, hémato-oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)

Dr Harold J. Olney, hémato-oncologue, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

### 14.3 Révision interne et adoption

#### Comité de l'évolution de la pratique médicale

Dr Normand Blais, hématologue et oncologue médical, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

M. Alain Bureau, pharmacien, Hôpital Sainte-Croix

Dr Félix Couture, hématologue et oncologue médical, président, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)

M<sup>me</sup> Nicole Déry, pharmacienne, représentante du Conseil du médicament

M<sup>me</sup> Suzanne Frenette, pharmacienne, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Dr Normand Gervais, chirurgien, Centre hospitalier régional du Grand-Portage

M<sup>me</sup> Stéphanie Goulet, Ph.D., méthodologiste, Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

M<sup>me</sup> Mélanie Kavanagh, Ph.D., coordonatrice, Direction de la lutte contre le cancer (MSSS)

M. Jean-Marie Lance, conseiller scientifique principal, Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

Dr Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

M<sup>me</sup> Nathalie Letarte, pharmacienne, Programme de gestion thérapeutique des médicaments, Hôpital Saint-Luc (CHUM)

Dr Jean-François Ouellet, chirurgien, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)

M<sup>me</sup> Mireille Poirier, pharmacienne, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)

Dr Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical, Hôpital Général de Montréal (CUSM)

Dr<sup>e</sup> Isabelle Roy, radio-oncologue, vice-présidente, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

Dr Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles LeMoine

Dr Lucas Sideris, chirurgien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

M<sup>me</sup> Lucie Surprenant, pharmacienne, Centre hospitalier St. Mary's

Dr François Vincent, radio-oncologue, Centre hospitalier régional de Trois-Rivières

## 15. ANNEXE VIII

---

### 15.1 Dégagement de responsabilité

Ce guide constitue un outil d'aide à la décision clinique fondé sur les données probantes. Il a été élaboré par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie en partenariat avec des cliniciens experts. Son contenu n'engage que ses auteurs.

Il ne se substitue pas à la *Liste de médicaments - établissements* prévue à l'article 116 de la *Loi sur les Services de Santé et les Services sociaux*, laquelle constitue le cadre général de la fourniture de médicaments dans les établissements de santé.

### 15.2 Ce guide s'adresse à :

Tous les professionnels de la santé intéressés par le traitement du MM.

### 15.3 Conflit d'intérêts

Aucun conflit d'intérêts n'a été déclaré.

### 15.4 Financement

La production de cet avis a été rendue possible grâce au soutien financier de la Direction de la lutte contre le cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux.