



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *La thalidomide dans le traitement du myélome multiple*

n° 28
janv. 2004

Avant que l'OCCETS ne décide d'évaluer une technologie de la santé, une évaluation préliminaire des écrits est effectuée. Les évaluations préliminaires reposent sur une recherche documentaire d'envergure limitée. Il ne s'agit pas d'examen systématiques poussés de la documentation. Elles sont présentées comme guide éclair d'information actuelle et importante sur les évaluations en la matière. Les lecteurs sont avertis que les évaluations préliminaires n'ont pas fait l'objet d'un examen critique par des pairs de l'extérieur.

Introduction

Le myélome multiple (MM) est un cancer dû à la transformation maligne des plasmocytes. Le MM avancé (stades II et III Durie-Salmon)¹ est caractérisé par la prolifération clonale des plasmocytes malins dans la moelle osseuse. Le phénomène malin s'accompagne de la présence de la protéine monoclonale (protéine M) en concentration élevée dans le sérum ou l'urine, d'ostéolyse, d'anémie, d'hypercalcémie et d'une atteinte rénale²⁻⁶.

Le MM représente environ 1 % des nouveaux cas de cancers^{7,8}. Il survient principalement chez la personne âgée, l'âge médian à l'apparition de la maladie est de 68 ans^{2,3,6,9}. En 2003, le taux d'incidence standardisé selon l'âge (d'après la population canadienne en 1991) est estimé à six cas par 100 000 hommes et à quatre cas par 100 000 femmes. Selon les estimations, il y a eu 1 800 nouveaux cas de MM en 2003 et 1 250 personnes sont décédées des suites de la maladie au Canada. Le ratio des décès par rapport aux nouveaux cas, de 0,68 dans l'ensemble, est plus élevé chez la femme que chez l'homme⁸. Ce ratio est un indicateur brut de la gravité de la maladie, plus il se rapproche de 1,0 plus le pronostic est sombre.

Le MM est une maladie incurable. La survie médiane est de six mois en l'absence de traitement, de trois à six ans s'il y a un traitement^{2,3,10-14}. En règle générale disséminé lorsqu'il se manifeste, le MM nécessite une thérapie systémique en phase avancée ou évolutive¹³. De nombreuses organisations, dont Cancer Care Ontario¹⁵, BC Cancer Agency¹⁶, le National Comprehensive Cancer Network¹⁷ aux États-Unis et le Myeloma Forum (pour le compte du Comité britannique des normes en hématologie)¹⁸ au Royaume-Uni ont élaboré des lignes directrices de pratique clinique sur le traitement du MM.

Le melphalan, seul ou associé à la prednisolone, représente le traitement de référence. Ce traitement prolonge la survie médiane d'environ trois ans^{4,13,15-18}. Les régimes de chimiothérapie plus énergiques, comme le VAD [vincristine, doxorubicine (Adriamycine®), dexaméthasone] et la dexaméthasone peuvent susciter une meilleure réponse biochimique (définie comme étant une réduction ≥ 50 % de la concentration sérique de protéine M^{16,19}), sans toutefois prolonger la survie^{4,5,13,15-18}. L'interféron alpha a été utilisé dans le traitement d'entretien, mais il n'est pas préconisé de façon courante compte tenu de son coût, des effets indésirables et de l'absence d'amélioration notable de la survie^{4,16,18}.



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *La thalidomide dans le traitement du myélome multiple*

Les personnes nouvellement diagnostiquées et âgées de moins de 60 ans, atteintes du MM avancé, dont l'état fonctionnel est bon et la fonction rénale appropriée, sont soumises à une thérapie à dose élevée suivie par une autogreffe de cellules souches. Cette procédure suscite une réponse et un taux de survie globale accrus^{4,5,15-20}. L'allogreffe de cellules souches peut être envisagée chez le jeune patient pourvu qu'il y ait un donneur histocompatible, quoique cette procédure s'accompagne d'un taux de mortalité élevé et d'une morbidité notable^{4,5,9,14,16-18}. Même s'il y a une autogreffe ou une allogreffe de cellules souches, le taux de rechute et de progression de la maladie est élevé^{5,14,21,22}. Pour de nombreux patients, les soins palliatifs constituent la seule option thérapeutique^{4,9,13,15,17,18}.

Avec le temps, le MM devient réfractaire au traitement. C'est pourquoi la recherche s'est penchée sur de nouvelles stratégies thérapeutiques biologiques²². L'hypervascularisation médullaire qui se manifeste dans le MM est le signe d'une maladie évolutive^{4,11,12,14,22-24}. Par conséquent, les médicaments qui exercent un effet anti-angiogénique, comme la thalidomide, auraient une place dans la stratégie thérapeutique du MM avancé^{12,14,24}.

La thalidomide, dérivé de l'acide glutamique, se range dans la classe pharmacologique des immunomodulateurs. Le composé est un mélange racémique non polaire des isomères S- et R+, dont l'activité est présumée différente^{11,22,25-27}. La thalidomide a été retirée du marché canadien dans les années 1960 en raison de sa tératogénicité. On a découvert par la suite que le médicament est doté de propriétés biologiques qui lui permettent d'exercer un effet anti-inflammatoire, immunomodulateur et anti-angiogénique^{11,25,28,29}. Ces effets justifient la poursuite de la recherche sur la place du médicament dans le traitement de troubles immunitaires et infectieux, et de tumeurs malignes solides ou non solides²⁸. Au nombre des maladies à l'étude, mentionnons les lésions aphteuses de divers types et emplacements, le lupus érythémateux cutané chronique, la spondylite ankylosante, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, la réaction du greffon contre l'hôte, certains syndromes apparentés au SIDA et divers types de tumeurs. Des essais cliniques sur le MM mettent en relief des résultats prometteurs avec la thalidomide, à savoir une réponse favorable à la suite de l'échec de la plupart des thérapies disponibles.

L'efficacité de la thalidomide dans le MM tiendrait à plusieurs mécanismes. D'abord, la thalidomide produirait un effet antitumoral direct sur les cellules myélomateuses et les cellules stromales médullaires en causant des dommages oxydatifs à l'acide désoxyribonucléique (ADN) par l'intermédiaire de radicaux libres et en modifiant l'expression de certaines molécules d'adhésion. Le médicament induirait également un arrêt de croissance G₁ ou apoptose et altérerait la résistance au médicament. En deuxième lieu, la thalidomide agirait dans le microenvironnement de la moelle osseuse



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *La thalidomide dans le traitement du myélome multiple*

en réduisant la sécrétion et l'activité biologique des cytokines stimulantes, comme l'interleukine (IL)-6, IL-1 β , IL-10, du facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF) et du facteur de nécrose tumorale (TNF)- α , déclenchées par l'interaction entre les cellules stromales médullaires et les cellules myélomateuses. Puis, la thalidomide possède de puissantes propriétés anti-angiogéniques, dues vraisemblablement à sa capacité de bloquer l'action du VEGF et du facteur de croissance fibroblastique basique (bFGF). Le médicament jouerait un rôle dans la croissance et la survie des cellules tumorales, et dans l'angiogenèse médullaire. Enfin, l'efficacité de la thalidomide dans le MM tiendrait également à son effet immunomodulateur. Le médicament inhiberait la production du TNF- α , stimulerait la multiplication des cellules T cytotoxiques et la sécrétion de l'interféron γ (IFN- γ) et de l'interleukine 2 (IL-2). Il stimulerait également la production de cytokine des lymphocytes T auxiliaires de type 2 (Th2), inhiberait la production des lymphocytes T de type 1 (Th1) et favoriserait la réponse des cellules NK^{5,10,14,22,23,25,29-36}.

En 1998, la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis a autorisé l'utilisation de la thalidomide (Thalomid[®]), fabriquée par Celgene Corporation, dans le traitement aigu des manifestations cutanées de l'*erythema nodosum leprosum* (ENL) modéré ou grave, affection inflammatoire reliée à la lèpre, et dans le traitement d'entretien aux fins de prévention et de suppression de la récurrence des manifestations cutanées³⁷. En raison du risque de tératogénicité, la commercialisation de la thalidomide est approuvée dans le cadre d'un programme, exhaustif et particulier, de distribution et d'éducation du pharmacien, du médecin et du patient, appelé System for Thalidomide Education and Prescribing Safety (S.T.E.P.S.[®])^{26,37}. En mars 2002, Celgene a annoncé la tenue d'un autre essai clinique sur le MM précoce avant de présenter une demande d'approbation à la FDA³⁸.

Pharmion Corporation a acquis de Celgene les droits de commercialisation et de développement de Thalomid[®] en Europe et en Australie. Le 19 août 2003, le Comité australien d'évaluation des médicaments a recommandé l'autorisation de l'utilisation de la thalidomide (Pharmion Corporation) dans le traitement du MM réfractaire ou récidivant, et des manifestations cutanées de l'ENL³⁹. L'Australie sera ainsi le seul pays où l'usage de la thalidomide est approuvé dans le traitement du MM réfractaire ou récidivant. Au premier trimestre de 2002, Pharmion a présenté une demande d'autorisation de commercialisation de la thalidomide dans le traitement du MM réfractaire ou récidivant et de l'ENL en Europe^{40,41}.

En octobre 2003, aucune source d'information officielle ne pouvait préciser l'état de la réglementation concernant la thalidomide au Canada. Le médicament est disponible par l'entremise du Programme d'accès spécial de Santé Canada. Le Programme d'accès spécial a accordé 3 074 autorisations en 2002, la plupart concernant des patients



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *La thalidomide dans le traitement du myélome multiple*

souffrant de MM (entretien personnel du 26 février 2003 avec M. Ian MacKay, chef d'unité, Unité d'accès spécial, Essais cliniques et Programme d'accès spécial, Bureau du médecin-conseil principal, Direction des produits thérapeutiques, Direction générale des produits de santé et de l'alimentation, Santé Canada, Ottawa (Ontario)).

Deux nouvelles classes d'analogues de la thalidomide sont en cours de mise au point : les immunomodulateurs (IMiDs^{MC}; Celgene) et les inhibiteurs sélectifs de la cytokine (SelCIDs^{MC}; Celgene), formés de petites molécules. Ces composés conçus pour l'administration orale sont plus sûrs et bien plus puissants que la thalidomide^{2,42}. CC-5013, un immunomodulateur (Revimid^{MC}, Celgene), s'est vu indiquer la voie de l'examen rapide par la FDA en vue du traitement du MM réfractaire ou récidivant⁴² et du traitement de syndromes myélodysplasiques⁴³. En outre, CC-4047 (Actimid^{MC}, Celgene), autre immunomodulateur, est mis à l'épreuve dans le cadre d'un essai clinique de phase I-II dans le traitement du MM réfractaire. Un troisième immunomodulateur est en évaluation préclinique⁴².

Questions de recherche

En 30 ans, la thalidomide est le premier médicament à démontrer une certaine efficacité dans le traitement du MM^{2,12,30,44}. La voie d'administration orale (Thalidomid[®]) est disponible en capsules de 50 mg, 100 mg et 200 mg) et l'absence de myélosuppression comptent au nombre des avantages de la thalidomide^{3,5,24,36}. La tératogénicité potentielle et la neuropathie périphérique limitent cependant son utilisation.

- Quelles sont les données probantes à l'appui des effets bénéfiques de la thalidomide dans le traitement du MM?
- Quels sont les effets néfastes potentiels de la thalidomide?

Processus d'évaluation

Un spécialiste en information de concert avec le principal chercheur a conçu une stratégie et exécuté la recherche documentaire dans PubMed (de 1966 au 5 septembre 2003), The Cochrane Library (numéro 2, 2003), des sites Web, des lignes directrices de pratique clinique et des registres d'essais cliniques (conformément à la liste de vérification en ETS de l'Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé).

Sommaire des résultats

Les tableaux 1 à 5 présentent le sommaire des lignes directrices et des études prospectives et rétrospectives retenues, de 1999 à aujourd'hui.

Tableau 1 : Thalidomide dans le traitement du MM

Type de rapports	Source de référence	Principales constatations
Lignes directrices	Cavenagh et collab., 2003 ⁴⁵	<p>« La thalidomide exerce une activité notable, à la fois seule et en combinaison avec d'autres thérapies, dans le traitement du myélome de novo ou avancé. Toutefois, plusieurs questions importantes demeurent sans réponse. En effet, la dose optimale est toujours indéterminée, comme l'est le rôle du médicament dans le traitement d'entretien à la suite du melphalan à dose élevée. L'avantage potentiel d'associer la thalidomide à la dexaméthasone comme thérapie d'induction du myélome nouvellement diagnostiqué est à l'étude, et les résultats sont attendus avec impatience. De même, on ne connaît pas l'avantage de combiner la thalidomide à la chimiothérapie. Toutes ces questions devront être résolues dans le cadre d'essais cliniques randomisés prospectifs avant que des recommandations concernant la place précise de la thalidomide puissent être formulées. »</p> <p>« En dépit des difficultés et de l'incertitude, l'emploi de la thalidomide représente une percée majeure dans la prise en charge clinique du myélome. »</p>
Étude rétrospective englobant une cohorte de patients traités au Myeloma Institute for Research and Therapy de l'University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock (AR), et participant à cinq essais cliniques	Zangari et collab., 2003 ⁴⁶ (des publications antérieures signalent des cas de thrombose veineuse profonde dans trois des cinq essais cliniques ⁴⁷⁻⁴⁹)	<p>« Zangari et collab. ont analysé les facteurs de risque de thrombose veineuse profonde (TVP) chez 535 patients traités par la thalidomide (thalidomide et dexaméthasone seulement) accompagnée, dans certains cas, de chimiothérapie cytotoxique. Dans l'ensemble, 82 patients (15,3 %) ont manifesté une thrombose veineuse profonde, et quatre (0,7 %) une embolie pulmonaire non mortelle. L'analyse multivariable révèle que la combinaison de la thalidomide et de la chimiothérapie comprenant la doxorubicine est associée au ratio d'incidence approché (RIA) le plus élevé de thrombose veineuse profonde (4,3; $P \leq 0,001$); en outre, la maladie nouvellement diagnostiquée (RIA : 2,5; $P = 0,001$) et l'anomalie du chromosome 11 (RIA : 1,8; $P = 0,048$) représentent des indicateurs prévisionnels indépendants de la TVP. »</p> <p>« Considérée en tant que variable diachronique et redressée en fonction des caractéristiques de risque usuel (ratio de risque : 0,8; $P = 0,162$), la thrombose veineuse profonde ne raccourcit toutefois pas la survie. »</p>
Étude de série de cas (les diagnostics primaires les plus fréquents sont le myélome multiple et l'hypernéphrome)	Bennett et collab., 2002 ⁵⁰	<p>« Dans la période d'octobre 1998 à juin 2001, MedWatch, programme de signalement spontané de la FDA, rapporte 67 cas d'incident thrombogène relié à la thalidomide. À la suite de l'appariement des cas pour éliminer les comptes rendus en double, 29 autres cas d'incident thrombogène reliés au traitement par la thalidomide ont été recensés dans des essais cliniques de phase 2 ou 3. »</p> <p>« Parmi 96 patients, 48 ont manifesté une thrombose veineuse profonde, 25 ont souffert d'une embolie pulmonaire et 23 ont présenté à la fois la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire. Douze personnes sont décédées des complications de l'embolie pulmonaire. »</p> <p>« Les constatations révèlent que, si la thalidomide est associée à la chimiothérapie ou à des corticostéroïdes, de une personne traitée par la thalidomide sur cinq à une personne sur deux subira des complications thromboemboliques. »</p> <p>« Quoique la thalidomide soit sans doute une percée thérapeutique en oncologie, les médecins doivent être conscients du risque de complications thromboemboliques, particulièrement chez les patients soumis à d'autres formes de chimiothérapie. »</p>

Tableau 2 : La thalidomide seule dans le traitement du MM réfractaire ou récidivant

Source de référence	Structure Suivi	Nombre de patients, régime (gamme)	Principales constatations (en fonction de toute la population à l'étude)	
			Réponse* (%)	Toxicité [†] (%)
Singhal et collab., 1999 ¹² Barlogie et collab., 2001 ³⁰	Essai clinique non contrôlé, prospectif Un centre Suivi médian des survivants : 22 mois	N=169 THAL 200 à 800 mg/jour	30	Abandons dus à l'intolérance ou à la toxicité : 17 Toxicité ≥à degré 2 : 58 Système nerveux central (principalement sédation et somnolence, confusion, dépression, tremblement) : 25 Appareil gastrointestinal (principalement constipation, nausée ou vomissement occasionnels) : 16 Nerfs périphériques (neuropathie sensorielle) : 9 Thrombose veineuse profonde : <2 Cytopénie : <2
Alexanian et Weber, 2000 ⁵¹	Essai clinique non contrôlé, prospectif Un centre Suivi : pas de données	N=45 THAL 100 à 800 mg/jour	24	Abandons dus à l'intolérance ou à la toxicité : 4 Constipation : 66 Fatigue : 60 Peau sèche, prurit ou rash : 35 Manque d'assurance : 28 Engourdissement, picotement ou tremblement : 25 Bouche sèche : 24 Neutropénie légère : <20 Œdème malléolaire : <20 Thrombose veineuse profonde : 7
Durie et Stepan, 2000 ⁵²	Essai clinique non contrôlé, prospectif Un centre Suivi : pas de données	N=36 THAL 50 à 400 mg/jour	25	Abandons dus à l'intolérance ou à la toxicité : 25 Sédation, étourdissement, tremblement, incoordination ou confusion : 14 Augmentation de créatinine sérique (y compris un décès par suite d'insuffisance rénale) : 8 Rash léger transitoire : 6 Neuropathie périphérique légère : 6 Constipation : 3 Érythème palmaire : 3 Rechute extramédullaire : 3
Hideshima et collab., 2000 ⁵³	Essai clinique non contrôlé, prospectif Un centre Suivi : pas de données	N=44 THAL 100 à 800 mg/jour	27	Pas de données
Juliusson et collab., 2000 ⁵⁴	Essai clinique non contrôlé, rétrospectif Multicentrique Suivi : pas de données	N=23 THAL 200 à 800 mg/jour	43	Abandons dus à l'intolérance ou à la toxicité : 9 Endormissement : 100 Sédation, vertige et perturbation de l'humeur : 17 Problèmes cutanés : 17 Pneumonie : 17 Œdème aux jambes : 13 Neuropathie périphérique modérée : 4 Bradycardie sinusale asymptomatique : 4 Hypothyroïdisme avancée : 4

THAL=thalidomide

*Critère de jugement de l'efficacité : réponse définie comme étant la réduction ≥50 % de la concentration sérique de protéine M^{16,19}.

[†]Détermination de la toxicité conformément à l'échelle d'intensité de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) : 1=légère; 2=modérée; 3=grave; 4=mettant la vie en péril; 5=décès.



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *La thalidomide dans le traitement du myélome multiple*

Source de référence	Structure Suivi	Nombre de patients, régime (gamme)	Principales constatations (en fonction de toute la population à l'étude)	
			Réponse* (%)	Toxicité [†] (%)
Kneller et collab., 2000 ⁵⁵	Essai clinique non contrôlé, prospectif Un centre Suivi : pas de données	N=17 THAL 200 à 800 mg/jour	59	Abandons dus à l'intolérance ou à la toxicité : 6 Somnolence : 65 Fatigue extrême : 29 Constipation : 29 Épisodes d'étourdissement : 6 Bradycardie : 6
Pini et collab., 2000 ⁵⁶	Essai clinique non contrôlé, prospectif Un centre Suivi : pas de données	N=5 THAL 100 à 200 mg/jour	60	Abandons dus à l'intolérance ou à la toxicité : pas de données La toxicité est de degré 1 ou 2, y compris : 40
Rajkumar et collab., 2000 ⁵⁷ Kumar et collab., 2003 ⁵⁸	Essai clinique non contrôlé, prospectif Un centre Suivi médian de toute la population à l'étude : 18,7 mois Suivi médian des survivants : 28,5 mois (de 3,7 à 20,3 mois)	N=32 THAL 200 à 800 mg/jour	31	Abandons dus à l'intolérance ou à la toxicité : pas de données Toxicité ≥ degré 3 : Neutropénie : degré 3 : 25 degré 4 : 6 Neuropathie : 16 Sédation : 13 Effets neuromoteurs : 6 Constipation : 6 Bradycardie sinusale : 6 Neutropénie fébrile : 6 Dyspnée : 3 Fatigue : 3 Aspartate transaminase : 3 Ischémie cérébrale : 3 Thrombose : 3 Rash : 3 Vertige : 3
Yakoub-Agha et collab., 2000 ⁵⁹ Yakoub-Agha et collab., 2002 ⁶⁰	Essai clinique non contrôlé, rétrospectif Multicentrique Suivi médian de toute la population à l'étude : 338 jours (de 247 à 629 jours)	N=83 THAL 50 à 800 mg/jour	48	Abandons dus à l'intolérance ou à la toxicité : 16 176 incidents indésirables éprouvés par 72 patients pendant les 90 premiers jours de traitement : Somnolence : 56 incidents Constipation : 45 incidents Œdème : 15 incidents Dépression ou perturbation de l'humeur : 14 incidents Neuropathie périphérique : 10 incidents Xérostomie : 9 incidents Nausée ou vomissement : 8 incidents Autres : 19 incidents

THAL=thalidomide

*Critère de jugement de l'efficacité : réponse définie comme étant la réduction ≥ 50 % de la concentration sérique de protéine M^{16,19}.

[†]Détermination de la toxicité conformément à l'échelle d'intensité de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) : 1=légère; 2=modérée; 3=grave; 4=mettant la vie en péril; 5=décès.

Source de référence	Structure Suivi	Nombre de patients, régime (gamme)	Principales constatations (en fonction de toute la population à l'étude)	
			Réponse* (%)	Toxicité [†] (%)
				Étourdissement : degré 1 ou 2 : 24 Rash : degré 1 ou 2 : 14 Perturbation de l'humeur : degré 1 ou 2 : 12 Thrombose veineuse profonde : degré 3 : 4 Syncope : degré 3 : 2 Aggravation de l'insuffisance cardiaque globale : degré 3 : 2 Infarctus du myocarde : degré 4 : 1 Anomalies auditives : degré 3 : 1 Leucocytopenie : degré 3 : 1
Boulin et collab., 2002 ⁶⁷	Essai clinique non contrôlé, rétrospectif Un centre Suivi : pas de données	N=21 THAL 150 à 700 mg/jour (dose moyenne)	19	Abandons dus à l'intolérance ou à la toxicité : 19 Somnolence : 100 Constipation : 100 Polyneuropathie : 24
Ciepluch et collab., 2002 ⁶⁸	Essai clinique non contrôlé, prospectif Un centre Suivi : pas de données	N=13 THAL 200 à 400 mg/jour + pamidronate 90 mg IV en perfusion continue en 3 h aux 28 jours	54 (≥25 % réduction concentration sérique de protéine M)	Abandons dus à l'intolérance ou à la toxicité : 23 Constipation : 38 Somnolence : 30 Étourdissement : 30 Neutropénie : 23 Thrombocytopenie : 23 Polyneuropathie : 15 Tremblement : 7 Peau sèche : 7 Syndrome confusionnel : 7
Dmoszyńska et collab., 2002 ⁶⁹	Essai clinique non contrôlé, rétrospectif Un centre Suivi : pas de données	N=30 THAL 200 à 500 mg/jour	33	Pas de données
Johnston et Abdalla, 2002 ⁷⁰	Essai clinique non contrôlé, prospectif Un centre Suivi : pas de données	N=8 THAL 50 à 400 mg/jour	38	Abandons dus à l'intolérance ou à la toxicité : pas de données Les effets toxiques sont légers, principalement de la somnolence. Pas de signes de neuropathie

THAL=thalidomide

*Critère de jugement de l'efficacité : réponse définie comme étant la réduction ≥50 % de la concentration sérique de protéine M^{16,19}.

[†]Détermination de la toxicité conformément à l'échelle d'intensité de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) : 1=légère; 2=modérée; 3=grave; 4=mettant la vie en péril; 5=décès.



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *La thalidomide dans le traitement du myélome multiple*

Source de référence	Structure Suivi	Nombre de patients, régime (gamme)	Principales constatations (en fonction de toute la population à l'étude)	
			Réponse* (%)	Toxicité† (%)
Leleu et collab., 2002 ⁷¹	Essai clinique non contrôlé, prospectif Un centre Suivi médian des survivants : 483 jours (de 230 à 529 jours)	N=16 THAL 50 à 400 mg/jour. Thérapie de sauvetage pour les patients qui passent à la dose de 50 mg/jour : hausse de la dose THAL seule ou association d'un autre médicament, habituellement dexaméthasone	44	Abandons dus à l'intolérance ou à la toxicité : pas de données Toxicité ≥degré 2 à 200 à 400 mg/jour : neurologique : 13 gastrointestinale : 13 Toxicité à 50 mg/jour : nausée légère : 6
Kakimoto et collab., 2002 ⁷²	Essai clinique non contrôlé, prospectif Un centre Suivi moyen de la population à l'étude : 44 semaines (de 6 à 26 semaines)	N=26 THAL 200 à 400 mg/jour	31	Abandons dus à l'intolérance ou à la toxicité : 12 La plupart des réactions toxiques sont de degré 1 : Somnolence : 73 Neuropathie périphérique : 50 Constipation : 42 Rash cutané : degré 1 : 31 degré 2 : 4 Neutropénie : degré 2 : 4 degré 3 : 8 degré 4 : 23 Bouche sèche : 27 Céphalée : 7 Tremblement digital : 12 Fièvre d'intensité légère : 12 Faiblesse musculaire légère : degré 2 : 8 Légère élévation de transaminase : 4 Dyspnée : 4 Lymphocytopénie : 4 Dépression : 4 Myalgie légère avec élévation de la créatinine kinase sérique (CPK) : 4

THAL=thalidomide

*Critère de jugement de l'efficacité : réponse définie comme étant la réduction ≥50 % de la concentration sérique de protéine M^{16,19}.

†Détermination de la toxicité conformément à l'échelle d'intensité de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) : 1=légère; 2=modérée; 3=grave; 4=mettant la vie en péril; 5=décès.



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *La thalidomide dans le traitement du myélome multiple*

Source de référence	Structure Suivi	Nombre de patients, régime (gamme)	Principales constatations (en fonction de toute la population à l'étude)	
			Réponse* (%)	Toxicité [†] (%)
Corso et collab., 2003 ⁷³	Essai clinique non contrôlé, prospectif Un centre Suivi moyen de la population à l'étude : 3 mois	N=17 THAL 100 à 200 mg/jour	35	Abandon dû à l'intolérance ou à la toxicité : 0 Effets indésirables toujours légers : pas de données
Huang et collab., 2003 ⁷⁴	Essai clinique non contrôlé, prospectif Un centre Suivi moyen de la population à l'étude : 13 mois (de 2 à 34 mois)	N=50 THAL 100 à 800 mg/jour	20	Abandons dus à l'intolérance ou à la toxicité : pas de données Principales réactions, généralement degré 2 : Fatigue, étourdissement et somnolence : 75 Constipation : 63 Leucopénie transitoire : 44 Éruptions cutanées : 44 Engourdissement digital : 44
Mileshkin et collab., 2003 ⁷⁵	Essai clinique non contrôlé, prospectif Multicentrique Suivi médian de la population à l'étude : 18 mois (de 6 à 26 mois)	N=75 THAL 200 à 1 000 mg/jour	23	Abandons dus à l'intolérance ou à la toxicité : 16 Réactions signalées fréquemment (>10 %) : Constipation : degré 1 : 17 degré 2 : 44 degré 3 : 13 Fatigue : degré 1 : 28 degré 2 : 39 degré 3 : 8 Neuropathie sensorielle : degré 1 : 16 degré 2 : 21 degré 3 : 3 Neuropathie motrice : degré 1 : 17 degré 2 : 8 degré 3 : 4 Affaiblissement du niveau de conscience : degré 1 : 12 degré 2 : 7 degré 3 : 3 Rash ou desquamation : degré 1 : 7 degré 2 : 8 degré 3 : 3 Nausée : degré 1 : 8 degré 2 : 8

THAL=thalidomide

*Critère de jugement de l'efficacité : réponse définie comme étant la réduction ≥ 50 % de la concentration sérique de protéine M^{16,19}.

[†]Détermination de la toxicité conformément à l'échelle d'intensité de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) : 1=légère; 2=modérée; 3=grave; 4=mettant la vie en péril; 5=décès.

Tableau 4 : La thalidomide en polythérapie dans le traitement du MM réfractaire ou récidivant

Source de référence	Structure Suivi	Nombre de patients, régime (gamme)	Principales constatations (en fonction de toute la population à l'étude)	
			Réponse* (%)	Toxicité [†] (%)
Dimopoulos et collab., 2001 ⁸¹	Essai clinique non contrôlé, prospectif Multicentrique Suivi : pas de données	N=44 THAL 200 à 400 mg/jour DEXA 20 mg/m ² /jour en administration orale, jours 1 à 4, 9 à 12, 17 à 20 le mois 1, jours 1 à 4 dans les mois suivants	55	Abandons dus à l'intolérance ou à la toxicité : 7 La plupart des réactions sont de degré 1 ou 2 : Constipation : 75 Somnolence ou fatigue : 57 Xérostomie : 34 Perturbation de l'humeur : 33 Tremblement : 30 Neuropathie périphérique : degré 1 ou 2 : 16 degré 3 ou 4 : 8 Rash cutané : 21 Céphalée : 21 Œdème : 17 Leucopénie : 9 Thrombose veineuse profonde : 7
Palumbo et collab., 2001 ⁸²	Essai clinique non contrôlé, prospectif Un centre Suivi médian de la population à l'étude : 8 mois (de 3 à 16 mois)	N=77 THAL 50 à 100 mg/jour DEXA 40 mg/m ² /jour en administration orale, jours 1 à 4 chaque mois	42	Abandons dus à l'intolérance ou à la toxicité : 10 La plupart des réactions sont de degré 1 : Picotement et engourdissement : degré 1 : 14 degré 2 : 3 Constipation : 12 Faiblesse et fatigue : 8 Sédation : 6 Changement des habitudes de travail : 4 Perturbation de l'humeur et dépression : 4 Tremblement : 3 Étourdissement : 3 Hypothyroïdie : 3 Pérysipéloïde : degré 3 : 3 Toxicité rénale (dont un cas d'insuffisance rénale aiguë nécessitant la dialyse) : 3

CIS=cisplatine; CLAR=clarithromycine; CTX=cyclophosphamide; DEXA=dexaméthasone; DOXO=doxorubicine (Adriamycine); ETO=étoposide; IFN=interféron; PRED=prednisone; THAL=thalidomide; VIN=vincristine.

*Critère de jugement de l'efficacité : réponse définie comme étant la réduction ≥ 50 % de la concentration sérique de protéine M^{16,19}.

[†]Détermination de la toxicité conformément à l'échelle d'intensité de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) : 1=légère; 2=modérée; 3=grave; 4=mettant la vie en péril; 5=décès.



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *La thalidomide dans le traitement du myélome multiple*

Source de référence	Structure Suivi	Nombre de patients, régime (gamme)	Principales constatations (en fonction de toute la population à l'étude)	
			Réponse* (%)	Toxicité [†] (%)
Ahmad et collab., 2002 ⁸³	Essai clinique non contrôlé, rétrospectif Un centre Suivi : pas de données	N=4 THAL 50 à 400 mg/jour VIN 0,4 à 0,5 mg/jour IV perfusion continue pendant 4 jours chaque mois DOXO 9 à 10 mg/m ² /jour IV perfusion continue pendant 4 jours chaque mois DEXA 40 mg/jour en administration orale, jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20 chaque mois	100	Un patient (25 %) cesse la prise de THAL pour cause d'insuffisance cardiaque globale; prévoit reprendre lorsque état cardiaque stable. Somnolence et constipation sont fréquents : pas de données Neuropathie périphérique légère à modérément grave : 25 Insuffisance cardiaque globale : 25 Progression système nerveux central : 25
Boulin et collab., 2002 ⁶⁷	Essai clinique non contrôlé, rétrospectif Un centre Suivi : pas de données	Patients réfractaires à THAL en monothérapie N=4 THAL 150 à 700 mg/jour (dose moyenne) DEXA 40 mg/m ² /jour IV, jours 1 à 4 chaque mois N=4 THAL comme ci-dessus DEXA comme ci-dessus CTX 400 mg/m ² /jour IV perfusion continue pendant 4 jours chaque mois ETO 40 mg/m ² /jour IV perfusion continue pendant 4 jours chaque mois	50	Pas de données précises Voir la même mention au tableau 2.

CIS=cisplatine; CLAR=clarithromycine; CTX=cyclophosphamide; DEXA=dexaméthasone; DOXO=doxorubicine (Adriamycine); ETO=étoposide; IFN=interféron; PRED=prednisone; THAL=thalidomide; VIN=vincristine.

*Critère de jugement de l'efficacité : réponse définie comme étant la réduction ≥ 50 % de la concentration sérique de protéine M^{16,19}.

[†]Détermination de la toxicité conformément à l'échelle d'intensité de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) : 1=légère; 2=modérée; 3=grave; 4=mettant la vie en péril; 5=décès.



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *La thalidomide dans le traitement du myélome multiple*

Source de référence	Structure Suivi	Nombre de patients, régime (gamme)	Principales constatations (en fonction de toute la population à l'étude)	
			Réponse* (%)	Toxicité† (%)
Coleman et collab., 2002 ⁸⁴	Essai clinique non contrôlé, prospectif Multicentrique Suivi : pas de données	N=55 (dont 6 patients traités pour la macro-globulinémie de Waldenström et 9 non traités auparavant) Les données analysées concernent 50 patients. THAL 50 à 200 mg/jour DEXA 40 mg/jour en administration orale une fois par semaine ou aux deux semaines CLAR 250 à 500 mg deux fois par jour en administration orale	74	Abandons dus à l'intolérance ou à la toxicité : 16 Décès soudains (trois patients souffrant d'une maladie cardiaque ou pulmonaire au début de l'étude) : 6 Gastrointestinale (constipation, malaise abdominal, goût métallique) : degré 1 : 24 degré 2 : 8 Infections par <i>Clostridium difficile</i> : degré 3 : 4 Neurotoxicité (tremblement, somnolence, paresthésie) : degré 1 : 22 degré 2 : 30 degré 3 : 16 degré 4 ou 5 : 2 Endocrinienne (visage cushingoïde, hypertension, intolérance au glucose, hyperactivité) : degré 1 : 18 degré 2 : 6 degré 3 : 4 Cardiovasculaire : Thrombose veineuse profonde : degré 3 : 4 Embolie pulmonaire : degré 4 ou 5 : 4 Accident vasculaire cérébral : degré 4 ou 5 : 2 Autre (cutanée, hématologique, œdème, pulmonaire) : degré 1 : 12 degré 2 : 18 degré 3 : 2 degré 4 ou 5 : 6
García-Sanz et collab., 2002 ⁸⁵	Essai clinique non contrôlé, prospectif Un centre Suivi : pas de données	N=22 THAL 200 à 800 mg/jour DEXA 40 mg/jour en administration orale pendant 4 jours aux trois semaines CTX 50 mg/jour en administration orale	41	Abandons dus à l'intolérance ou à la toxicité : 9 Une mort soudaine et un décès par suite de septicémie : Les réactions les plus fréquentes sont de degré 2 : Somnolence : 32 Infections : 27 Constipation : 23 Neutropénie : degré 2 ou 3 : 18 Étourdissement : 13 Méralgie paresthésique : 5

CIS=cisplatine; CLAR=clarithromycine; CTX=cyclophosphamide; DEXA=dexaméthasone; DOXO=doxorubicine (Adriamycine); ETO=étoposide; IFN=interféron; PRED=prednisone; THAL=thalidomide; VIN=vincristine.

*Critère de jugement de l'efficacité : réponse définie comme étant la réduction ≥ 50 % de la concentration sérique de protéine M^{16,19}.

†Détermination de la toxicité conformément à l'échelle d'intensité de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) : 1=légère; 2=modérée; 3=grave; 4=mettant la vie en péril; 5=décès.

Source de référence	Structure Suivi	Nombre de patients, régime (gamme)	Principales constatations (en fonction de toute la population à l'étude)	
			Réponse* (%)	Toxicité† (%)
Abdalla et Mahmoud, 2003 ⁸⁶	Essai clinique non contrôlé, rétrospectif Un centre Suivi moyen de la population à l'étude : 98 semaines (de 75 à 141)	N=4 THAL 50 à 200 mg/jour DEXA 20 mg/m ² /jour en administration orale une fois semaine, dès l'obtention de la réponse maximale à THAL	100, tous : diminution supplémentaire du taux de paraprotéine par suite de l'adjonction de DEXA : (données non indiquées)	Neuropathie : degré 1 : 25 degré 2 : 25 degré 3 : 25 Thrombose veineuse profonde : 25
Anagnostopoulos et collab., 2003 ⁸⁷	Essai clinique non contrôlé, rétrospectif Un centre Suivi : pas de données	47 THAL 100 à 600 mg/jour DEXA 20 mg/m ² /jour en administration orale, jours 1 à 5, aux 15 jours	47 (≥75 % réduction taux sérique de protéine M)	Abandons dus à l'intolérance ou à la toxicité : pas de données Constipation : degré 1 ou 2 : 51 Paresthésie : degré 1 ou 2 : 39 Peau sèche ou rash : degré 1 ou 2 : 23 degré 3 : 4 Fatigue ou somnolence : degré 1 ou 2 : 21 Engourdissement ou picotement du pied : degré 3 : 8 Thrombose veineuse profonde (dont un cas d'embolie pulmonaire non fatale) : degré 3 : 8 Iléus : degré 3 : 2
Huang et collab., 2003 ⁷⁴	Essai clinique non contrôlé, prospectif Un centre Suivi : pas de données	N=25 THAL 100 à 800 mg/jour DEXA 4 mg/jour en administration orale aux deux jours	24	Abandons dus à l'intolérance ou à la toxicité : pas de données Mortalité liée au traitement (un cas de maladie pulmonaire interstitielle idiopathique causant le décès par insuffisance respiratoire et un cas de mort cardiaque soudaine) : 8 Réactions inhabituelles : Thrombose vasculaire (artérielle et veineuse) : 8 Cholécystite aiguë sans calcul : 8 Autres réactions : pas de données

CIS=cisplatine; CLAR=clarithromycine; CTX=cyclophosphamide; DEXA=dexaméthasone; DOXO=doxorubicine (Adriamycine); ETO=étoposide; IFN=interféron; PRED=prednisone; THAL=thalidomide; VIN=vincristine.

*Critère de jugement de l'efficacité : réponse définie comme étant la réduction ≥50 % de la concentration sérique de protéine M^{16,19}.

†Détermination de la toxicité conformément à l'échelle d'intensité de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) : 1=légère; 2=modérée; 3=grave; 4=mettant la vie en péril; 5=décès.



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *La thalidomide dans le traitement du myélome multiple*

Source de référence	Structure Suivi	Nombre de patients, régime (gamme)	Principales constatations (en fonction de toute la population à l'étude)	
			Réponse* (%)	Toxicité† (%)
Kropff et collab., 2003 ⁸⁸	Essai clinique non contrôlé, prospectif Multicentrique Suivi : pas de données	N=60 THAL 100 à 400 mg/jour DEXA 20 mg/m ² /jour en administration orale, jours 1 à 4, 9 à 12, 17 à 20 chaque mois; pouvait être réduit aux jours 1 à 4 seulement après le premier mois CTX (hyperfractionné) : 300 mg/m ² IV en 3 h aux 12 h X 6 doses, jours 1 à 3 (dose totale 1,8 mg/m ²) chaque mois	68	Abandons dus à l'intolérance ou à la toxicité : 8 Mortalité liée au traitement : 3 Neutropénie : degré 3 : 19 degré 4 : 67 Neuropathie (surtout picotement, engourdissement et tremblement) : degré 1 : 13 degré 2 : 40 degré 3 : 16 Constipation : degré 1 : 19 degré 2 : 14 degré 3 : 13 Thrombocytopénie : degré 3 : 13 degré 4 : 17 Infections : degré 3 : 17 degré 4 : 9 Thrombose veineuse profonde : degré 3 : 7 degré 4 : 2 Foie (aspartate transaminase sérique et alanine transaminase sérique) : degré 3 : 9 Hyperglycémie : degré 3 : 3 degré 4 : 5 Myélodysplasie ou leucémie myéloïde aiguë secondaire : 7 Perturbation de l'humeur : 7 Insuffisance rénale : degré 3 : 3 degré 4 : 3 Arythmie auriculaire : degré 3 : 3 degré 4 : 2 Œdème : degré 3 : 5 Incidents vasculaires cérébraux : degré 3 : 5 Bradycardie : degré 3 : 3 Sédation : 3 Hypothyroïdie : degré 2 : 2

CIS=cisplatine; CLAR=clarithromycine; CTX=cyclophosphamide; DEXA=dexaméthasone; DOXO=doxorubicine (Adriamycine); ETO=étoposide; IFN=interféron; PRED=prednisone; THAL=thalidomide; VIN=vincristine.

*Critère de jugement de l'efficacité : réponse définie comme étant la réduction ≥ 50 % de la concentration sérique de protéine M^{16,19}.

†Détermination de la toxicité conformément à l'échelle d'intensité de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) : 1=légère; 2=modérée; 3=grave; 4=mettant la vie en péril; 5=décès.



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *La thalidomide dans le traitement du myélome multiple*

Source de référence	Structure Suivi	Nombre de patients, régime (gamme)	Principales constatations (en fonction de toute la population à l'étude)	
			Réponse* (%)	Toxicité [†] (%)
Lee et collab., 2003 ⁸⁹	Essai clinique non contrôlé, prospectif Un centre Suivi : 3 mois après la deuxième cure	N=236 2 cures (à 4 ou 6 semaines d'intervalle) de : THAL 400 mg/jour DEXA 40 mg/jour en administration orale X 4 jours CIS 10 mg/m ² /jour IV en perfusion continue X 4 jours DOXO 10 mg/m ² /jour IV en perfusion continue X 4 jours CTX 400 mg/m ² /jour IV en perfusion continue X 4 jours ETO 40 mg/m ² /jour IV en perfusion continue X 4 jours	32 (≥75 % réduction du taux sérique de protéine M)	Abandons dus à l'intolérance ou à la toxicité : pas de données Mortalité liée au traitement : 4 Toxicité hématologique ≥degré 2 : Neutropénie : 65 Thrombocytopénie : 11 accompagnée de 22 épisodes d'hémorragie Toxicité non hématologique ≥degré 3 : Gastrointestinale : Nausée et vomissement : 6 Stomatite ou pharyngite : 4 Colite : 3 Œsophagite ou gastrite : 2 Diarrhée : 2 Hépatobiliaire : Hypoalbuminémie : 2 Hyperbilirubinémie : 1 Cardiovasculaire : Thromboembolie : 15 Arythmie supraventriculaire : 2 Bradycardie sinusale : 1 Hypotension : 1 Insuffisance cardiaque globale : 1 Pulmonaire : Dyspnée : 1 Œdème pulmonaire : 1 Neurologique : Neuropathie sensorielle : 4 Ataxie : 2 Syncope : 2 Convulsions : 1 Infectieuse : Infection documentée : 4 Fièvre neutropénique : 9 Métabolique : Hypophosphatémie : 4 Hypocalcémie : 3 Hypokaliémie : 2 Hypomagnésémie : 1 Hyponatrémie : 1 Diminution du bicarbonate : 1 Érythème ou rash : 1

CIS=cisplatine; CLAR=clarithromycine; CTX=cyclophosphamide; DEXA=dexaméthasone; DOXO=doxorubicine (Adriamycine); ETO=étoposide; IFN=interféron; PRED=prednisone; THAL=thalidomide; VIN=vincristine.

*Critère de jugement de l'efficacité : réponse définie comme étant la réduction ≥50 % de la concentration sérique de protéine M^{16,19}.

[†]Détermination de la toxicité conformément à l'échelle d'intensité de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) : 1=légère; 2=modérée; 3=grave; 4=mettant la vie en péril; 5=décès.



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *La thalidomide dans le traitement du myélome multiple*

Source de référence	Structure Suivi	Nombre de patients, régime (gamme)	Principales constatations (en fonction de toute la population à l'étude)	
			Réponse* (%)	Toxicité† (%)
Mileshkin et collab., 2003 ⁷⁵	Essai clinique non contrôlé, prospectif Multicentrique Suivi : pas de données précises sur cette phase de l'essai	Patients dont la maladie est stable ou qui manifestent une réponse après 12 semaines de THAL en monothérapie N=19 THAL 200 à 1 000 mg/jour IFN 1,5 à 3,0 X 10 ⁶ U injection sous-cutanée trois fois par semaine	47 (l'adjonction de IFN améliore la réponse chez 4 patients, qui passent de la maladie stable à la réponse partielle; 5 maintiennent une réponse partielle)	Abandons dus à l'intolérance ou à la toxicité : 53 Toxicité ≥ degré 3 : Neutropénie : degré 3 : 26 degré 4 : 5 Fatigue : degré 3 : 11 Convulsions : degré 3 : 11 Constipation : degré 3 : 5 Ischémie cérébrovasculaire : degré 3 : 5 Oreille interne ou audition : degré 3 : 5 Anémie : degré 4 : 5
Minnema et collab., 2003 ⁹⁰	Étude transversale Un centre Suivi : pas de données	N=6 THAL 100 à 200 mg/jour DEXA 40 mg/jour en administration orale X 4 jours DOXO 9 mg/m ² /jour IV en perfusion brève X 4 jours N=12 THAL comme ci-dessus DEXA (bolus) : 20 mg/jour N=2 THAL comme ci-dessus PRED 10 à 20 mg/jour	65	Abandons dus à l'intolérance ou à la toxicité : pas de données Thrombose veineuse profonde : 35 Autres réactions : pas de données

CIS=cisplatine; CLAR=clarithromycine; CTX=cyclophosphamide; DEXA=dexaméthasone; DOXO=doxorubicine (Adriamycine); ETO=étoposide; IFN=interféron; PRED=prednisone; THAL=thalidomide; VIN=vincristine.

*Critère de jugement de l'efficacité : réponse définie comme étant la réduction ≥50 % de la concentration sérique de protéine M^{16,19}.

†Détermination de la toxicité conformément à l'échelle d'intensité de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) : 1=légère; 2=modérée; 3=grave; 4=mettant la vie en péril; 5=décès.

Tableau 5 : La thalidomide en polythérapie dans le traitement du MM symptomatique non traité auparavant

Source de référence	Structure Suivi	Nombre de patients, régime (gamme)	Principales constatations (en fonction de toute la population à l'étude)	
			Réponse* (%)	Toxicité [†] (%)
Rajkumar et collab., 2002 ⁹¹	Essai clinique non contrôlé, prospectif Un centre Suivi : pas de données	N=50 THAL 200 mg/jour (sauf chez les 7 premiers patients pour qui l'augmentation de la dose jusqu'à 800 mg/jour a été autorisée dans les limites de la tolérance) DEXA 40 mg/jour en administration orale, jours 1 à 4, 9 à 12, 17 à 20, cures impaires jours 1 à 4, cures paires répétées chaque mois	64	Augmentation de la dose cessée après les 7 premiers patients en raison de réactions cutanées inattendues de degré 3 ou 4 dans un cas de nécrolyse épidermique toxique et un cas d'érythrodermie généralisée, et de la présence d'une dermatite exfoliatrice de degré 2 chez un autre patient. Constipation : degré 1 ou 2 : 72 degré 3 ou 4 : 8 Neuropathie : degré 1 ou 2 : 58 degré 3 ou 4 : 2 Fatigue : degré 1 ou 2 : 50 Sédation : degré 1 ou 2 : 46 degré 3 ou 4 : 2 Rash : degré 1 ou 2 : 38 degré 3 ou 4 : 6 Tremblement : degré 1 ou 2 : 30 Œdème : degré 1 ou 2 : 28 degré 3 ou 4 : 2 Dyspnée : degré 3 ou 4 : 4 Dépression : degré 3 ou 4 : 2 Arythmie : degré 3 ou 4 : 2 Oreille interne : degré 3 ou 4 : 2 Syncope : degré 3 ou 4 : 2
Ghobrial et collab., 2003 ⁹²	Étude-cas témoins Un centre Suivi : pas de données	N=24 THAL 100 à 600 mg/jour DEXA 40 mg/m ² /jour en administration orale, jours 1 à 4, 9 à 12, 17 à 20, chaque mois en alternance avec jours 1 à 4	71 (plateau et réponse à GMO) [‡]	Pas de données

[†]DEXA=dexaméthasone; THAL=thalidomide

* Critère de jugement de l'efficacité : réponse définie comme étant la réduction ≥ 50 % de la concentration sérique de protéine M^{16,19}.

[†]Détermination de la toxicité conformément à l'échelle d'intensité de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) : 1=légère; 2=modérée; 3=grave; 4=mettant la vie en péril; 5=décès.

[‡]Plateau et réponse ne sont pas définis. GMO=greffe de moelle osseuse. Les auteurs concluent : « Bien qu'il s'agisse d'une petite étude rétrospective dont les constatations devront être confirmées dans de plus vastes cohortes, elle démontre que la thalidomide, utilisée durant une période limitée et cessée environ trois ou quatre semaines avant la tentative de drainage, n'influence pas véritablement le drainage des cellules souches périphériques, ni la prise de greffe, mais retarde la prise de greffe plaquettaire hâtive de 20 000/ μ l. »

Source de référence	Structure Suivi	Nombre de patients, régime (gamme)	Principales constatations (en fonction de toute la population à l'étude)	
			Réponse* (%)	Toxicité [†] (%)
Weber et collab., 2003 ⁸⁰	Essai clinique non contrôlé, prospectif Un centre Suivi : pas de données	N=40 THAL 100 à 400 mg/jour DEXA 20 mg/m ² /jour en administration orale, jours 1 à 4, 9 à 12, 17 à 20 chaque mois	72 (≥75 % réduction du taux sérique de protéine M)	Mortalité liée au traitement : 8 La plupart des réactions sont de degré 1 ou 2 : Constipation : 55 Fatigue : 55 Rash ou peau sèche : 55 Engourdissement ou picotement : 50 Œdème : 35 Tremblement : 30 Incident thrombogène ou embolique : degré 3 : 15 Manque d'assurance : 13 Infection : degré 3 : 13

ⁱDEXA=dexaméthasone; THAL=thalidomide

*Critère de jugement de l'efficacité : réponse définie comme étant la réduction ≥50 % de la concentration sérique de protéine M^{16,19}.

[†]Détermination de la toxicité conformément à l'échelle d'intensité de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) : 1=légère; 2=modérée; 3=grave; 4=mettant la vie en péril; 5=décès.

Conclusion

La thalidomide provoque une réponse biochimique chez des patients pour qui la plupart des thérapies disponibles ont échoué. La dose quotidienne varie de 50 à 800 mg, la dose médiane tolérée étant de 400 mg^{11,14,36}. Les principaux effets néfastes de la thalidomide comprennent la constipation, la sédation, le rash cutané, la fatigue et la neuropathie périphérique. Ces effets peuvent limiter son emploi. La surveillance étroite est de mise, vu que des complications thromboemboliques et la nécrolyse épidermique toxique ont été rapportées, particulièrement lorsque la thalidomide est associée à la dexaméthasone ou à une anthracycline à dose élevée^{3,23,46-50,93-100}.

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 cellules souches, à la fois dans le traitement du MM non traité et du MM récidivant ou réfractaire, et afin d'élucider ses mécanismes d'action^{5,9,11,14,30,36}.

Bien que la documentation sur la thalidomide soit abondante, on note l'absence de données probantes de qualité élevée sur son influence sur la qualité de vie des personnes souffrant du MM. Des études cliniques, en cours ou achevées dernièrement, permettront de préciser la place de la thalidomide dans la prise en charge du MM non traité et du MM récidivant ou réfractaire (voir les tableaux 6 et 7).

Tableau 6 : Essais cliniques de phase II, en cours ou achevés dernièrement, sur la thalidomide dans le MM

Registre d'essais cliniques	État d'avancement	Titre du projet
Institut national du cancer	Pas indiqué	Étude pilote de phase II sur la vincristine, la doxorubicine, la dexaméthasone et la thalidomide à basse dose dans le traitement du myélome multiple nouvellement diagnostiqué de stade I, II ou III
Institut national du cancer	Pas indiqué	Étude randomisée de phase II sur le bevacizumab avec ou sans thalidomide dans le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire
Institut national du cancer	Pas indiqué	Étude de phase II sur l'oblimersen, la thalidomide et la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire
Institut national du cancer	Pas indiqué	Étude de phase II sur l'administration séquentielle à dose élevée de melphalan, de busulfan et de cyclophosphamide, suivie de la récupération des cellules souches sanguines périphériques, d'interféron alpha, de pamidronate et de thalidomide dans le traitement du myélome multiple
Institut national du cancer	Pas indiqué	Étude de phase II sur la thalidomide et la dexaméthasone en induction, suivies par l'association de melphalan et de la greffe de cellules souches sanguines périphériques, puis de prednisone et de thalidomide en traitement d'entretien dans le myélome multiple
Registre de recherche national	Achevé	L'effet de la thalidomide sur le renouvellement des cellules osseuses dans le myélome multiple récidivant traité par la suite au Royal Hallamshire Hospital
Registre de recherche national	Achevé	Étude sur l'innocuité et l'efficacité du melphalan, de la prednisolone et de la thalidomide en administration orale dans le traitement du myélome multiple
Registre de recherche national	Achevé	Étude sur l'innocuité et l'efficacité de la thalidomide associée à la vincristine, à l'Adriamycine et à la dexaméthasone (T-VAD) dans le traitement de jeunes personnes atteintes de myélome multiple
Registre de recherche national	Achevé	Étude de phase II sur la thalidomide dans le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire (étude UKMF)
Registre de recherche national	En cours	Étude sur l'innocuité, l'efficacité et le mécanisme d'action de la thalidomide dans le traitement du myélome multiple
Registre de recherche national	En cours	Analyse des facteurs sous-jacents potentiels contribuant à la thrombogénicité de la thalidomide dans le traitement du myélome (étude sur l'innocuité)
Registre de recherche national	En cours	La thalidomide à la suite d'un traitement à dose élevée du myélome
Registre de recherche national	En cours	Étude de phase II sur la thalidomide en traitement d'entretien à la suite d'une thérapie à dose élevée du myélome multiple

Tableau 7 : Essais cliniques de phase III, en cours ou achevés dernièrement, sur la thalidomide dans le MM

Registre d'essais cliniques	État d'avancement	Titre du projet
ClinicalTrials.gov	En cours	Étude à double insu, randomisée, contrôlée par placebo, à groupes parallèles et multicentrique sur l'association de la thalidomide et d'un glucocorticoïde comparativement au glucocorticoïde seul en tant que thérapie d'induction dans le myélome multiple non traité auparavant
Lombardi Cancer Center – Clinical Services	En cours	Cyclophosphamide et thalidomide dans le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire
Institut national du cancer	Pas indiqué	Étude randomisée de phase III sur la dexaméthasone avec ou sans thalidomide dans le myélome multiple nouvellement diagnostiqué (protocole E1A00). (Il s'agit d'un essai clinique canadien.)
Institut national du cancer	Pas indiqué	Étude randomisée de phase III sur la thalidomide et la prednisone en tant que traitement d'entretien à la suite de la greffe autologue de cellules souches dans le traitement du myélome multiple (protocole CAN-NCIC-MY10) (Il s'agit d'un essai clinique canadien.)
Institut national du cancer	Pas indiqué	Étude randomisée de phase III sur la doxorubicine, la dexaméthasone et le melphalan à dose élevée avec ou sans thalidomide dans le traitement du myélome multiple
Institut national du cancer	Pas indiqué	Polychimiothérapie avec ou sans thalidomide dans le traitement du myélome multiple
Institut national du cancer Instituts nationaux de la santé	Pas indiqué	Étude comparant deux stratégies suivant la greffe autologue de cellules souches dans le traitement du myélome multiple : allogreffe de cellules souches sans ablation de la moelle provenant d'un membre de la fratrie compatible comparativement à la dexaméthasone associée à la thalidomide. (Il s'agit d'un essai clinique de phase II-III.)

Références

1. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975;36(3):842-54.
2. Cool RM, Herrington JD. Thalidomide for the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Pharmacotherapy* 2002;22(8):1019-28.
3. Harousseau JL. Management of multiple myeloma. *Rev Clin Exp Hematol* 2002;6(3):253-75.



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *La thalidomide dans le traitement du myélome multiple*

4. Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA, Greipp PR, Mayo Clinic Myeloma, Amyloid, and Dysproteinemia Group. Current therapy for multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2002;77(8):813-22.
5. Ribas C, Colleoni GWB. Advances in the treatment of multiple myeloma: the role of thalidomide. *Leuk Lymphoma* 2003;44(2):291-8.
6. Thompson JL, Hansen LA. Thalidomide dosing in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Ann Pharmacother* 2003;37(4):571-6.
7. Health Canada. *Cancer surveillance on-line*. Ottawa: Health Canada; 2002. Available: http://dsol-smed hc-sc.gc.ca/dsol-smed/cancer/index_e.html (accessed 2003 Apr 28).
8. National Cancer Institute of Canada, Canadian Cancer Society. *Canadian cancer statistics 2003*. Toronto: The Society; 2003. Available: http://www.cancer.ca/vgn/images/portal/cit_776/61/38/56158640niw_stats_en.pdf (accessed 2003 Apr 28).
9. Hussein MA, Juturi JV, Lieberman I. Multiple myeloma: present and future. *Curr Opin Oncol* 2002;14(1):31-5.
10. Hussein MA. Nontraditional cytotoxic therapies for relapsed/refractory multiple myeloma. *Oncologist* 2002;7 Suppl 1:20-9.
11. Rajkumar SV. Thalidomide in the treatment of multiple myeloma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2001;1(1):20-8.
12. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999;341(21):1565-71.
13. Smith ML, Kelsey SM. Malignancy: myeloma - the elusive cure. *Hematology* 2000;5(1):27-39.
14. Tosi P, Tura S. Antiangiogenic therapy in multiple myeloma. *Acta Haematol* 2001;106(4):208-13.
15. BC Cancer Agency. Treatment of lymphoma, chronic lymphocytic leukemia and plasma cell disorders including myeloma: as recommended by the British Columbia Cancer Agency. In: *Cancer management guidelines: lymphoma (including chronic leukemia and myeloma)*. Vancouver: The Agency; 2003. Available: <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerManagementGuidelines/Lymphoma/default.htm> (accessed 2003 Sep 18).
16. Imrie K, Esmail R, Meyer RM, Hematology Disease Site Group. *Optimal therapy for patients diagnosed with multiple myeloma and the role of high-dose chemotherapy and stem cell support*. Update [Practice guideline no 6-6]. Hamilton: Cancer Care Ontario; 2002 Apr. Available: http://www.cancercare.on.ca/access_1168.htm (accessed 2003 Apr 25).
17. National Comprehensive Cancer Network. *Multiple myeloma* [Clinical practice guidelines in oncology vol 1.2003]. Rockledge (PA): The Network; 2003. Available: http://www.nccn.org/physician_gls/f_guidelines.html (accessed 2003 Sep 18).



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *La thalidomide dans le traitement du myélome multiple*

18. UK Myeloma Forum, British Committee for Standards in Haematology. Diagnosis and management of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2001;115(3):522-40. Available: <http://www.bcshguidelines.com/pdf/bjh3206.pdf> (accessed 2003 Sep 18).
19. Blade J, Samson D, Reece D, Apperley J, Bjorkstrand B, Gahrton G, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *Br J Haematol* 1998;102(5):1115-23.
20. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;348(19):1875-83.
21. Fassas ABT, Van Rhee F, Tricot G. Predicting long-term survival in multiple myeloma patients following autotransplants. *Leuk Lymphoma* 2003;44(5):749-58.
22. Richardson P, Hideshima T, Anderson K. Thalidomide: emerging role in cancer medicine. *Annu Rev Med* 2002;53:629-57.
23. Hayashi T, Hideshima T, Anderson KC. Novel therapies for multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003;120(1):10-7.
24. Munshi NC, Desikan KR, Barlogie B. Clinical experience with thalidomide in multiple myeloma: phase II trial results in refractory disease and ongoing studies. *Semin Hematol* 2000;37(1 Suppl 3):15-21.
25. Baidas S, Tfayli A, Bhargava P. Thalidomide: an old drug with new clinical applications. *Cancer Invest* 2002;20(5-6):835-48.
26. Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration. *THALOMID® (thalidomide) capsules 50 mg, 100 mg, & 200 mg* [product monograph]. Rockville (MD): The Center; 2003. Available: http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/20785scf020_Thalomid_lbl.pdf (accessed 2003 Apr 25).
27. Meierhofer C, Duzendorfer S, Wiedermann CJ. Theoretical basis for the activity of thalidomide. *BioDrugs* 2001;15(10):681-703.
28. Clark TE, Edom N, Larson J, Lindsey LJ. Thalomid (Thalidomide) capsules: a review of the first 18 months of spontaneous postmarketing adverse event surveillance, including off-label prescribing. *Drug Saf* 2001;24(2):87-117.
29. Zhou S, Kestell P, Tingle MD, Paxton JW. Thalidomide in cancer treatment: a potential role in the elderly? *Drugs Aging* 2002;19(2):85-100.
30. Barlogie B, Desikan R, Eddlemon P, Spencer T, Zeldis J, Munshi N, 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):492-4.
31. Combe B. Thalidomide: new indications? *Joint Bone Spine* 2001;68(6):582-7.



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *La thalidomide dans le traitement du myélome multiple*

32. Hideshima T, Chauhan D, Podar K, Schlossman RL, Richardson P, Anderson KC. Novel therapies targeting the myeloma cell and its bone marrow microenvironment. *Semin Oncol* 2001;28(6):607-12.
33. Kyle RA, Rajkumar SV. Therapeutic application of thalidomide in multiple myeloma. *Semin Oncol* 2001;28(6):583-7.
34. Mujagic H, Chabner BA, Mujagic Z. Mechanisms of action and potential therapeutic uses of thalidomide. *Croat Med J* 2002;43(3):274-85.
35. Singhal S, Mehta J. Thalidomide in cancer. *Biomed Pharmacother* 2002;56(1):4-12.
36. Strasser K, Ludwig H. Thalidomide treatment in multiple myeloma. *Blood Rev* 2002;16(4):207-15.
37. Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration. *NDA 20-785* [FDA approval letter]. Rockville (MD): The Center; 1998 Jul 16. Available: <http://www.fda.gov/cder/foi/applletter/1998/20785ltr.pdf> (accessed 2003 Apr 25).
38. *Celgene Corporation clinical and regulatory update* [news release]. San Francisco: BioSpace; 2002 Mar 7. Available: http://www.biospace.com/ccis/news_story.cfm?StoryID=8118215&full=1 (accessed 2004 Feb 3).
39. *Thalidomide receives Australian recommendation for approval for the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma* [news release]. Warren (NJ): Celgene; 2003 Aug 19. Available: <http://ir.celgene.com/phoenix.zhtml?c=111960&p=irol-newsArticle&ID=441959&highlight=> (accessed 2003 Aug 20).
40. *Marketing authorization application for Thalomid[®] accepted for review in Europe* [news release]. Warren (NJ): Celgene; 2002 Apr 26. Available: http://www.corporate-ir.net/ireye/ir_site.zhtml?ticker=celg&script=410&layout=%209&item_id=285728 (accessed 2003 Apr 24).
41. *Pharmion completes \$40 million private placement* [news release]. Boulder (CO): Pharmion; 2002. Available: <http://www.pharmion.com/corporateweb/home.nsf/Content/PharmionCompletes40MillionPrivatePlacementPressRelease> (accessed 2003 Apr 25).
42. *Celgene receives fast track status from FDA for Revimid in multiple myeloma* [news release]. San Francisco: BioSpace; 2003 Feb 4. Available: http://www.biospace.com/ccis/news_story.cfm?StoryID=11588820&full=1 (accessed 2004 Feb 3).
43. *Celgene receives fast track status from FDA for Revimid[™] in myelodysplastic syndromes* [news release]. San Francisco: BioSpace; 2003 Apr 15. Available: http://www.biospace.com/ccis/news_story.cfm?StoryID=12302420&full=1 (accessed 2004 Feb 3).
44. Barlogie B, Zangari M, Spencer T, Fassas A, Anaissie E, Badros A, et al. Thalidomide in the management of multiple myeloma. *Semin Hematol* 2001;38(3):250-9.



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *La thalidomide dans le traitement du myélome multiple*

45. Cavenagh JD, Oakervee H. Thalidomide in multiple myeloma: current status and future prospects. *Br J Haematol* 2003;120(1):18-26.
46. Zangari M, Barlogie B, Thertulien R, Jacobson J, Eddleman P, Fink L, et al. Thalidomide and deep vein thrombosis in multiple myeloma: risk factors and effect on survival. *Clin Lymphoma* 2003;4(1):32-5.
47. Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, Badros A, Desikan R, Gopal AV, et al. Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood* 2001;98(5):1614-5.
48. Zangari M, Saghafifar F, Anaissie E, Badros A, Desikan R, Fassas A, et al. Activated protein C resistance in the absence of factor V Leiden mutation is a common finding in multiple myeloma and is associated with an increased risk of thrombotic complications. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002;13(3):187-92.
49. Zangari M, Siegel E, Barlogie B, Anaissie E, Saghafifar F, Fassas A, et al. Thrombogenic activity of doxorubicin in myeloma patients receiving thalidomide: implications for therapy. *Blood* 2002;100(4):1168-71.
50. Bennett CL, Schumock GT, Desai AA, Kwaan HC, Raisch DW, Newlin R, et al. Thalidomide-associated deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Am J Med* 2002;113(7):603-6.
51. Alexanian R, Weber D. Thalidomide for resistant and relapsing myeloma. *Semin Hematol* 2000;37(1 Suppl 3):22-5.
52. Durie BGM, Stepan DE. Efficacy of low dose thalidomide in multiple myeloma. *Electron J Oncol* 2000;1:1-8.
53. Hideshima T, Chauhan D, Shima Y, Raje N, Davies FE, Tai YT, et al. Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood* 2000;96(9):2943-50.
54. Juliusson G, Celsing F, Turesson I, Lenhoff S, Adriansson M, Malm C. Frequent good partial remissions from thalidomide including best response ever in patients with advanced refractory and relapsed myeloma. *Br J Haematol* 2000;109(1):89-96.
55. Kneller A, Raanani P, Hardan I, Avigdor A, Levi I, Berkowicz M, et al. Therapy with thalidomide in refractory multiple myeloma patients - the revival of an old drug. *Br J Haematol* 2000;108(2):391-3.
56. Pini M, Baraldi A, Pietrasanta D, Allione B, Depaoli L, Salvi F, et al. Low-dose of thalidomide in the treatment of refractory myeloma [letter]. *Haematologica* 2000;85(10):1111-2.
57. Rajkumar SV, Fonseca R, Dispenzieri A, Lacy MQ, Lust JA, Witzig TE, et al. Thalidomide in the treatment of relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2000;75(9):897-901.
58. Kumar S, Gertz MA, Dispenzieri A, Lacy MQ, Geyer SM, Iturria NL, et al. Response rate, durability of response, and survival after thalidomide therapy for relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78(1):34-9.



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *La thalidomide dans le traitement du myélome multiple*

59. Yakoub-Agha I, Moreau P, Leyvraz S, Berthou C, Payen C, Dumontet C, et al. Thalidomide in patients with advanced multiple myeloma. *Hematol J* 2000;1(3):186-9.
60. Yakoub-Agha I, Attal M, Dumontet C, Delannoy V, Moreau P, Berthou C, et al. Thalidomide in patients with advanced multiple myeloma: a study of 83 patients--report of the intergroupe francophone du myélome (IFM). *Hematol J* 2002;3(4):185-92.
61. Hus M, Dmoszynska A, Soroka-Wojtaszko M, Jawniak D, Legiec W, Ciepnych H, et al. Thalidomide treatment of resistant or relapsed multiple myeloma patients. *Haematologica* 2001;86(4):404-8.
62. Tosi P, Ronconi S, Zamagni E, Cellini C, Grafone T, Cangini D, et al. Salvage therapy with thalidomide in multiple myeloma patients relapsing after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Haematologica* 2001;86(4):409-13.
63. Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Ronconi S, Patriarca F, Ballerini F, et al. Salvage therapy with thalidomide in patients with advanced relapsed/refractory multiple myeloma. *Haematologica* 2002;87(4):408-14.
64. Neben K, Moehler T, Egerer G, Kraemer A, Hillengass J, Benner A, et al. High plasma basic fibroblast growth factor concentration is associated with response to thalidomide in progressive multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2001;7(9):2675-81.
65. Neben K, Moehler T, Kraemer A, Benner A, Egerer G, Ho AD, et al. Response to thalidomide in progressive multiple myeloma is not mediated by inhibition of angiogenic cytokine secretion. *Br J Haematol* 2001;115(3):605-8.
66. Neben K, Moehler T, Benner A, Kraemer A, Egerer G, Ho AD, et al. Dose-dependent effect of thalidomide on overall survival in relapsed multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2002;8(11):3377-82.
67. Boulin M, Blanchet F, Isambert N, Solary E, Solier S, Collin B, et al. Intérêt du thalidomide avec ou sans dexaméthasone dans le myélome multiple réfractaire [Role of thalidomide with or without dexamethasone for refractory multiple myeloma]. *Thérapie* 2002;57(6):524-9.
68. Ciepluch H, Baran W, Hellmann A. Combination of pamidronate and thalidomide in the therapy of treatment-resistant multiple myeloma. *Med Sci Monit* 2002;8(4):131-6. Available: http://www.medscimonit.com/pub/vol_8/no_4/2374.pdf.
69. Dmoszynska A, Bojarska-Junak A, Domanski D, Rolinski J, Hus M, Soroka-Wojtaszko M. Production of proangiogenic cytokines during thalidomide treatment of multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2002;43(2):401-6.
70. Johnston RE, Abdalla SH. Thalidomide in low doses is effective for the treatment of resistant or relapsed multiple myeloma and for plasma cell leukaemia. *Leuk Lymphoma* 2002;43(2):351-4.
71. Leleu X, Magro L, Fawaz A, Bauters F, Facon T, Yakoub-Agha I. Efficacy of a low dose of thalidomide in advanced multiple myeloma. *Blood* 2002;100(4):1519-20.



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *La thalidomide dans le traitement du myélome multiple*

72. Kakimoto T, Hattori Y, Okamoto S, Sato N, Kamata T, Yamaguchi M, 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):1029-36.
73. Corso A, Lorenzi A, Zappasodi P, Invernizzi R, Vanelli L, Lazzarino M. Early changes in bone marrow morphology induced by thalidomide in refractory myeloma patients. *Haematologica* 2003;88(8):958-60.
74. Huang SY, Tang JL, Yao M, Ko BS, Hong RL, Tsai W, et al. Reduction of leukocyte count is associated with thalidomide response in treatment of multiple myeloma. *Ann Hematol* 2003;82(9):558-64.
75. Mileskin LR, Biagi JJ, Mitchell P, Underhill C, Grigg A, Bell R, et al. Multicentre phase 2 trial of thalidomide in relapsed/refractory multiple myeloma: adverse prognostic impact of advanced age. *Blood* 2003;102(1):69-77.
76. Patriarca F, Sperotto A, Prosdocimo S, Geromin A, Zaja F, Fanin R. Thalidomide before autologous stem cell transplantation in VAD-refractory multiple myeloma patients. *Haematologica* 2003;88(5):597-9.
77. Wechalekar AD, Chen CI, Sutton D, Reece D, Voralia M, Stewart AK. Intermediate dose thalidomide (200 mg daily) has comparable efficacy and less toxicity than higher doses in relapsed multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2003;44(7):1147-9.
78. Rajkumar SV, Dispenzieri A, Fonseca R, Lacy MQ, Geyer S, Lust JA, et al. Thalidomide for previously untreated indolent or smoldering multiple myeloma. *Leukemia* 2001;15(8):1274-6.
79. Rajkumar SV, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Geyer SM, et al. Thalidomide as initial therapy for early-stage myeloma. *Leukemia* 2003;17(4):775-9.
80. Weber D, Rankin K, Gavino M, Delasalle K, Alexanian R. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2003;21(1):16-9.
81. Dimopoulos MA, Zervas K, Kouvatseas G, Galani E, Grigoraki V, Kiamouris C, et al. Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma. *Ann Oncol* 2001;12(7):991-5.
82. Palumbo A, Giaccone L, Bertola A, Pregno P, Bringhen S, Rus C, et al. Low-dose thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage therapy for advanced myeloma. *Haematologica* 2001;86(4):399-403.
83. Ahmad I, Islam T, Chanan-Khan A, Hahn T, Wentling D, Becker JL, et al. Thalidomide as salvage therapy for VAD-refractory multiple myeloma prior to autologous PBSCT. *Bone Marrow Transplant* 2002;29(7):577-80.
84. Coleman M, Leonard J, Lyons L, Pekle K, Nahum K, Pearse R, et al. BLT-D (clarithromycin [Biaxin], low-dose thalidomide, and dexamethasone) for the treatment of myeloma and Waldenström's macroglobulinemia. *Leuk Lymphoma* 2002;43(9):1777-82.



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *La thalidomide dans le traitement du myélome multiple*

85. García-Sanz R, González-Fraile MI, Sierra M, López C, González M, San Miguel JF. The combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is feasible and can be an option for relapsed/refractory multiple myeloma. *Hematol J* 2002;3(1):43-8.
86. Abdalla SH, Mahmoud S. Thalidomide in relapsed or refractory multiple myeloma: How much and for how long? *Leuk Lymphoma* 2003;44(6):989-91.
87. Anagnostopoulos A, Weber D, Rankin K, Delasalle K, Alexanian R. Thalidomide and dexamethasone for resistant multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003;121(5):768-71.
88. Kropff MH, Lang N, Bisping G, Dominé N, Innig G, Hentrich M, 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):607-16.
89. Lee CK, Barlogie B, Munshi N, Zangari M, Fassas A, Jacobson J, et al. DTPACE: an effective, novel combination chemotherapy with thalidomide for previously treated patients with myeloma. *J Clin Oncol* 2003;21(14):2732-9.
90. Minnema MC, Fijnheer R, De Groot PG, Lokhorst HM. Extremely high levels of von Willebrand factor antigen and of procoagulant factor VIII found in multiple myeloma patients are associated with activity status but not with thalidomide treatment. *J Thromb Haemost* 2003;1(3):445-9.
91. Rajkumar SV, Hayman S, Gertz MA, Dispenzieri A, Lacy MQ, Greipp PR, et al. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20(21):4319-23.
92. Ghobrial IM, Dispenzieri A, Bundy KL, Gastineau DA, Rajkumar SV, Therneau TM, et al. Effect of thalidomide on stem cell collection and engraftment in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2003;32(6):587-92.
93. Wölfler A, Bauer F, Zollner G, Weber K, Sill H, Linkesch W. Fatal sepsis after thalidomide/dexamethasone treatment in two patients with multiple myeloma [letter]. *Haematologica* 2003;88(4):ELT12. Available: http://www.haematologica.org/e-letters/2003_04/ELT12.htm (accessed 2003 Nov 7).
94. Tariman JD. Thalidomide: current therapeutic uses and management of its toxicities. *Clin J Oncol Nurs* 2003;7(2):143-7.
95. Camba L, Peccatori J, Pescarollo A, Tresoldi M, Corradini P, Bregni M. Thalidomide and thrombosis in patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2001;86(10):1108-9.
96. Urbauer E, Kaufmann H, Nösslinger T, Raderer M, Drach J. Thromboembolic events during treatment with thalidomide. *Blood* 2002;99(11):4247-8.
97. Cavo M, Zamagni E, Cellini C, Tosi P, Cangini D, Cini M, et al. Deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving first-line thalidomide-dexamethasone therapy [letter]. *Blood* 2002;100(6):2272-3.



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *La thalidomide dans le traitement du myélome multiple*

98. Osman K, Comenzo R, Rajkumar SV. Deep venous thrombosis and thalidomide therapy for multiple myeloma [letter]. *N Engl J Med* 2001;344(25):1951-2.
99. Barbui T, Falanga A. Thalidomide and thrombosis in multiple myeloma. *J Thromb Haemost* 2003;1(3):421-2.
100. Hall VC, El-Azhary RA, Bouwhuis S, Rajkumar SV. Dermatologic side effects of thalidomide in patients with multiple myeloma. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(4):548-52.