



Améliorer les Vies • Trouver le Remède

Comprendre VELCADE® (bortezomib) pour injection

Une publication de l'International Myeloma Foundation

Dédié à l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de myélome tout en travaillant à la prévention et au remède.

International Myeloma Foundation

12650 Riverside Drive, Suite 206
North Hollywood, CA 91607 USA

Téléphone :

800-452-CURE (2873)
(États-Unis et Canada)

818-487-7455

Fax : 818-487-7454

TheIMF@myeloma.org

myeloma.org



Améliorer les Vies • Trouver le Remède



Myélome Multiple
Cancer de la Moelle Osseuse

© 2013, International Myeloma Foundation, North Hollywood, California (u-vel_fr_12_12)

Améliorer les Vies • Trouver le Remède

A propos de l'International Myeloma Foundation



Établie en 1990, l'International Myeloma Foundation (IMF) est la première et la plus grande association caritative du monde spécialement consacrée au myélome. Forte de plus de 240 000 membres répartis dans 120 pays, l'IMF apporte son soutien aux patients atteints de myélome, aux membres de leur famille et à l'ensemble de la communauté médicale. L'IMF propose un vaste gamme de programmes dans des domaines variés tels que **la recherche, la formation, le soutien et la sensibilisation**:

RECHERCHE L'IMF s'impose comme le leader de la recherche collaborative sur le myélome. Elle finance les recherches en laboratoire et a octroyé, depuis 1995, plus de 100 bourses aux meilleurs jeunes chercheurs et chercheurs chevronnés. L'IMF est en outre à l'origine d'une initiative unique et couronnée de succès qui rassemble des experts à la pointe de la recherche internationale au sein du Groupe de travail international sur le myélome (International Myeloma Working Group, ou IMWG). Publiant des articles dans de prestigieuses revues médicales, ce groupe s'attache à établir le plan d'action pour la recherche d'un traitement, à aider la future génération de chercheurs innovants à faire ses premières armes et à améliorer la qualité de vie des patients grâce à des soins de meilleure facture.

FORMATION Les séminaires de formation à destination des patients et des familles, les ateliers en centres de soins, et les ateliers communautaires locaux de l'IMF sont organisés dans le monde entier. Ces rencontres permettent à des spécialistes du myélome et à des chercheurs dans ce domaine de fournir des informations actualisées directement aux patients et à leur famille. Mis à jour tous les ans et totalement gratuit, notre centre de ressources met plus de 100 publications à la disposition des patients, des auxiliaires de vie et des professionnels de la santé. Ces publications sont traduites dans plus de 20 langues.

SOUTIEN Des coordinateurs sont disponibles pour répondre aux questions de milliers de familles chaque année et pour leur apporter leur soutien et leurs connaissances, par téléphone sur notre ligne d'assistance gratuite au +1-818-487-7455, ou par e-mail. L'IMF assure la gestion d'un réseau comptant plus de 150 groupes de soutien et propose une formation aux centaines de patients, auxiliaires de vie et infirmiers dévoués qui se portent volontaires pour animer ces groupes au sein de leur communauté.

SENSIBILISATION Le programme de sensibilisation de l'IMF vise à former et aider les différents acteurs de la cause à sensibiliser l'opinion publique aux problèmes de santé rencontrés par les patients atteints de myélome et leur entourage. Active aussi bien au niveau de l'État qu'au niveau national, l'IMF est à la tête de deux coalitions revendiquant la parité en matière d'assurance. Des milliers de militants formés par l'IMF font avancer sa cause chaque année sur des questions essentielles pour les membres de la communauté du myélome.

Apprenez-en davantage sur les actions de l'IMF destinées à améliorer la qualité de vie des patients atteints de myélome et sur ses efforts en matière de prévention et de recherche de traitement.

Appelez-nous au +1-818-487-7455, ou consultez le site myeloma.org.

Améliorer les Vies • Trouver le Remède

Table des matières

Les Comprendre	4
VELCADE® et comment VELCADE® fonctionne?	4
Administration de VELCADE®	5
Dose et protocole d'administration du VELCADE®	6
VELCADE® dans les essais thérapeutiques	8
VELCADE® dans la pratique clinique en 2012	11
Les effets indésirables de VELCADE®	12
Réduction de doses de VELCADE® et efficacité	16
Définitions et termes	17

Les Comprendre

La série de livrets appelée *Comprendre de l'IMF* inclue notamment le livret **10 Steps to Better Care**® (10 étapes pour une meilleure prise en charge).

Vous pouvez trouver ces informations avec plus de détails sur le site web de l'IMF **myeloma.org** et sous d'autres formats. Vous pourrez ainsi retrouver des résumés sur les essais thérapeutiques et leurs résultats, la mise en ligne de guidelines, des vidéos avec l'analyse de ces résultats, et bien plus peuvent être vus ou téléchargés.

Pour toutes questions ou pour avoir des tirés à part de nos publications vous pouvez contacter la **Hotline de l'IMF** sur le site **TheIMF@myeloma.org** ou en appelant le **800-452-CURE** (2873) pour les USA ou le Canada, ou le **818-487-7455** pour les autres pays du monde. Nous espérons que vous partagerez votre expérience et vos questions.

Cette série de livrets *Comprendre* a essentiellement pour objectif de vous donner des informations d'ordre général qui vous guideront dans votre compréhension de la maladie et nous espérons aussi vous



permettra de poser des questions à l'équipe médicale qui vous prend en charge. En aucun cas, ces informations ne remplacent les recommandations des médecins ou du personnel médicale qui vous prend en charge. Les questions que vous vous posez pourront être principalement répondues par l'équipe médicale qui vous prend en charge.

Les termes qui apparaissent **en gras** sont précisés dans le chapitre **termes et définitions** à la fin de ce livret.

VELCADE® et comment VELCADE® fonctionne?

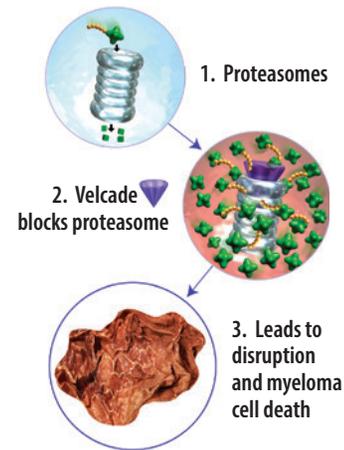
Velcade (dont le nom générique est bortézomib) est le premier **inhibiteur du Protéasome** utilisé en clinique et à ce titre il joue un rôle capital dans le traitement du myélome et dans la prise en charge des patients qui souffrent du myélome. Il est utilisé à tous les stades de la maladie, de l'inclusion pour les patients nouvellement diagnostiqués, au conditionnement pour les patients qui feront l'objet d'une intensification, à la consolidation et/ou la maintenance, mais aussi pour les patients en rechute et/ou réfractaires à plusieurs lignes thérapeutiques. Le Velcade (bortézomib) est disponible tout au long de la prise en charge thérapeutique du Myélome Multiple, et à ce titre, le livret *Comprendre VELCADE® (bortézomib) pour injection* reprendra plusieurs des chapitres de 10 Steps to Better Care:

- **Etape 3** – Options dans la prise en charge initiale (première ligne thérapeutique)
- **Etape 4** – Les traitements associés de support et de confort et comment y avoir accès?
- **Etape 5** – Intensification thérapeutique?
- **Etape 7** – Consolidation et/ou maintenance
- **Etape 9** – Rechute. Quelle prise en charge, faut-il un nouveau traitement?

Le Velcade est le premier inhibiteur du protéasome approuvé par l'U.S. Food and Drug Administration (FDA) en 2003 pour le traitement des patients ayant un myélome multiple en rechute/réfractaire. En juin 2008, le Velcade recevait l'autorisation pour être prescrit dans le myélome en première ligne thérapeutique.

Le Velcade peut être utilisé en monothérapie, en association avec la Dexaméthasone ou dans le cadre d'un protocole de polychimiothérapie.

Figure 1: Comment fonctionne Velcade®



Le Velcade fonctionne par l'inhibition d'un complexe d'**enzymes**, appelé **protéasome**. Le protéasome est présent à la fois dans les cellules normales et les cellules cancéreuses et a pour fonction de détruire les protéines qui sont endommagées ou inutiles aux cellules en de petits composants. Le protéasome a aussi pour fonction de réguler, recycler, les protéines non endommagées de la cellule arrivant au terme de leur vie. Le protéasome est donc un élément essentiel pour maintenir l'homéostasie des cellules c'est-à-dire pour maintenir sous contrôle un certain nombre de fonctions cellulaires essentielles. Les petits composants issus de la dégradation

du protéasome seront réutilisés pour la création de nouvelles protéines dont les cellules auront l'utilisation. Le protéasome peut donc être imaginé comme étant un outil de recyclage des protéines cruciales pour les cellules.

Quand le Velcade inhibe le protéasome, la balance normale à l'intérieur des cellules est déséquilibrée. Ce déséquilibre se traduit par un certain nombre d'effets au niveau des cellules, certains étant toujours en cours d'étude. Notamment quand le protéasome est inhibé lors des tests précliniques réalisés au laboratoire, il a été constaté que les cellules myélomateuses arrêtaient de se diviser, de proliférer. Les cellules myélomateuses arrêtent aussi de produire une certaine quantité de substances chimiques qui servent à stimuler les autres cellules: **retrocontrôle auto-crine** interrompu. Par ailleurs, les cellules myélomateuses sont beaucoup plus sensibles à l'inhibition du protéasome que les cellules normales ce qui induit à terme la mort des cellules myélomateuse alors que les cellules normales peuvent récupérer.

Administration de VELCADE®

Velcade est fourni sous la forme d'une poudre (lyophilisat congelé) qui doit être reconstituée pour être administrée.

Depuis 2003, Velcade est administré par voie intraveineuse, à savoir une injection dans le sang par les veines. Cette injection peut être réalisée, soit dans une veine dite périphérique, soit dans un cathéter central. L'injection dure de 3 à 5 secondes.

En janvier 2012, la FDA a autorisé le développement d'un deuxième mode d'administration du Velcade au patient. En parallèle de l'injection intraveineuse de Velcade, il est maintenant possible pour les patients de recevoir Velcade par voie sous-cutanée, c'est-à-dire sous la peau.

Les injections peuvent être réalisées dans le cadre d'une consultation, même si en France cela relève souvent de l'hôpital de jour dans les services en général d'hématologie, cette injection est réalisée en alternance dans les cuisses et dans l'abdomen.

Les résultats ayant permis le développement de cette voie nouvelle d'administration sous-cutanée viennent d'un essai clinique réalisé par l'Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) publié dans la revue *Lancet Oncology* sur 222 patients chez qui l'injection sous-cutanée ou intraveineuse du Velcade a montré une efficacité équivalente. Dans cet essai, les patients recevaient Velcade soit par voie intraveineuse, soit en mode sous-cutané pendant 12 semaines (4 cycles de 3 semaines). Les taux de réponse étaient de 43% pour le bras Velcade sous-cutané et de 42% pour le bras Velcade intraveineux. Les taux de réponse complètent à 12 semaines de 7% et 8% dans les deux groupes de l'essai, respectivement. La survie sans progression à savoir le temps entre le début du traitement, l'entrée dans l'étude et la progression de la maladie était de 10,2 mois pour Velcade sous-cutané et de 8 mois pour Velcade intraveineux. Sur la base de ces résultats, la voie sous-cutanée est maintenant une alternative à la voie intraveineuse.

Dose et protocole d'administration du VELCADE®

Dans les protocoles classiques, le Velcade est administré 2 fois par semaine pendant 2 semaines suivies de 10 jours de repos (on parle de schéma bi-hebdomadaire sur 3 semaines). Classiquement, ces injections bi-hebdomadaires sont programmées le lundi et le jeudi ou le mardi et le vendredi. Il est important de respecter une

période de 72 heures entre deux injections pour que les cellules normales puissent récupérer suite à l'effet de l'inhibition du protéasome. Il est important de ne pas raccourcir le délai entre deux injections si des modifications sont apportées dans le schéma d'administration du Velcade. Il est préférable de reculer une injection de Velcade, plutôt que de la rapprocher.

Il peut s'avérer nécessaire de réduire les doses de Velcade ou de passer d'un rythme bi-hebdomadaire à un rythme hebdomadaire, ou le patient ne reçoit plus qu'une injection par semaine. Munshi *et al* ont rapporté en abstract au congrès de l'American Society Hematology (ASH) 2011 [*Bortézomib hebdomadaire avec la dexaméthasone est efficace avec une toxicité limitée dans le Myélome Multiple en première ligne de traitement chez les patients âgés et présentant des co-morbidités* (abstract#3964)] une étude clinique de phase II qui incluait des patients âgés (en moyenne 71 ans) avec de nombreuses comorbidités (présence d'autres pathologies médicales). Par ailleurs, le Dr Antonio Palumbo, a publié pour l'International Myeloma Working Group (IMWG), une adaptation des doses de traitement pour les patients âgés et/ou présentant des comorbidités importantes, incluant le Velcade, dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM 2011; 118 [17]4519-29). Dans cette population de patients âgés et/ou fragiles, le Dr Palumbo a défini les adaptations de doses du Velcade selon le niveau d'âge et de fragilité et/ou de tolérance au produit des patients.

Dans ce document, le Dr Palumbo propose des ajustements de doses selon 3 catégories:

- « go-go » pour les patients en excellent état général (doses pleines)
- « moderate-go » pour les patients présentant soit un âge élevé, soit des facteurs de comorbidité relativement importants (doses modérément diminuées)

- « slow-go » vraisemblablement pour les patients à la fois âgés ou très altérés (doses significativement diminuées)

Ce système en 3 groupes est utilisé en routine par les médecins qui traitent les patients avec le Velcade et le tableau 1 ci-dessous vous rappelle ces sous catégories d'adaptation des doses.

Le tableau 2 résume les adaptations de doses spécifiques du Velcade pour chaque niveau de dose, et comme vous pouvez le constater chez les patients les plus altérés il est recommandé de diminuer la dose standard d'un niveau dit -2 ou le patient reçoit Velcade de façon hebdomadaire une fois par semaine par rapport à bi-hebdomadaire pour les patients au niveau 0 qui ont la dose et le schéma standard.

Le Velcade est fréquemment administré en association avec d'autres traitements du myélome multiple et notamment le Doxil®/Caelyx® (une anthracycline, la doxorubicine, liposomale), mais aussi et plus fréquemment en Europe le Melphalan associé à la Prednisone. Le Velcade est aussi

Tableau 1: Algorithme du traitement des patients fragiles et/ou âgés

Facteurs de risques		
<ul style="list-style-type: none"> • Age supérieur à 75 ans. • Fragilité moyenne, modérée ou sévère: définit selon qu'une aide est nécessaire à la maison pour le ménage et la prise en charge des patients. • Co-morbidité et dysfonction d'organe: cardiaque, pulmonaire, hépatique et rénal. 		
Go-go	Moderate-go	Slow-go
Niveau de dose 0	Niveau de dose -1	Niveau de dose -2
Pas de facteur de risque	Au moins un facteur de risque	Au moins un facteur de risque + survenue d'un effet indésirable de grade 3 ou 4

administré en combinaison avec de nombreux autres agents, tel que le Revlimid® (légalidomide). Les détails concernant ces différents autres traitements du myélome qui sont combinés au Velcade sont détaillés dans d'autres livrets de l'IMF.

Tableau 2: Algorithme de traitement

Dose	Niveau 0	Niveau -1	Niveau -2
Velcade	1,3 mg/m ² J 1, 8, 15, 22 5 semaines	1,0 mg/m ² J 1, 8, 15, 22 5 semaines	1,3 mg/m ² J 1, 15 4 semaines
Prednisone	2 mg/kg/j J 1-4 5 semaines	1,5 mg/kg/j J 1-4 5 semaines	1 mg/kg/j J 1-4 5 semaines
Melphalan	0,2 mg/kg/j J 1-4 5 semaines	0,15 mg/kg J 1-4 5 semaines	0.10 mg/kg J 1-4 5 semaines
Thalidomide	100 mg	50 mg	50 mg, un jour sur deux
Revlimid	25 mg/jour J 1-21 4 semaines	15 mg/jour J 1-21 4 semaines	10 mg/jour J 1-21 4 semaines

J: jour

VELCADE® dans les essais thérapeutiques

Un grand nombre d'études cliniques (essais thérapeutiques) ont été conduits avec le Velcade. La grande majorité de ces études ont démontré l'efficacité du Velcade dans le myélome multiple, soit en première ligne, soit dans le cadre du conditionnement des patients qui vont faire l'objet d'une intensification thérapeutique, soit en rechute ou en situation réfractaire ou enfin, soit en situation de maintenance.

Traitement de première ligne

Melphalan/Prednisone/Velcade (VMP): l'essai VISTA

Un essai thérapeutique de phase 3 a été conduit chez les patients de plus de 65 ans au diagnostic avec un myélome (dans cette étude, la moyenne d'âge était de 75 ans). Le Velcade était administré à la dose de 1,0 ou 1,3 mg/m²/jour aux jours 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 et 32. Les cycles étaient suivis de 10 jours de repos et le patient recevait 4 cycles dans le cadre de ce schéma (ce qui équivaut à 8 cycles de Velcade sur un mode toutes les 3 semaines). Ce traitement était suivi de cycles selon un schéma allégé de Velcade donné en maintenance pendant 5 cycles à la dose de 1,0 ou 1,3 mg/m², une fois par semaine pour 4 semaines suivies à encore de 13 jours de repos. Dans les deux cas, le Velcade était associé au melphalan à la dose de 9 mg/m² et à la prednisone à la dose de 60 mg/m², deux traitements donnés par voie orale les 4 premiers jours de chaque cycle de 6 semaines.

Au total, 89% des patients ont obtenu une réponse, dont 32% une réponse complète et 11% une réponse presque complète. Ces résultats se comparent très favorablement au traitement historique des patients âgés de plus de 65 ans, Melphalan-Prednisone pour 6 cycles. Les taux de réponse globale étaient de 42%, pour 89% avec le VMP,

alors que le taux de RC et de nRC était à 3% pour maintenant 43% avec le protocole VMP. De plus, 12 patients sur 17 qui ont pu obtenir une réponse complète dans le protocole VISTA ont été testés pour l'étude de la maladie résiduelle. Six de ces 12 patients avaient obtenu ce que l'on appelle une rémission dite moléculaire (très profonde), sur la base de critères très précis. À 16 mois, 91% de l'ensemble des patients de l'étude n'avait toujours pas présenté une évolution de la maladie myélomateuse.

Une mise à jour de cette étude a été réalisée et présentée à l'ASH 2011, avec un recul de 5 ans. L'association VMP démontrait un bénéfice de survie de 13 mois supérieur à Melphalan-Prednisone, avec une réduction du risque de décès de 31% au profit du VMP par rapport au MP. Il ne semblait pas y avoir d'augmentation du risque de complications à long terme, notamment de ce que l'on appelle les seconds cancers, lors de cette mise à jour à 5 ans.

Autres essais thérapeutiques dans le myélome au diagnostic préalablement non traité.

Cinquante patients ont été inclus dans un essai thérapeutique pour des patients ayant un myélome au diagnostic non préalablement traité. Parmi eux, 50% étaient de stade Durie-Salmon III. Ces patients ont reçus le Velcade à la dose de 1,3 mg/m² aux jours 1, 4, 8 et 11 suivis de 10 jours de repos pour un maximum de 6 cycles. Si les patients après deux cycles n'avaient pas obtenus au moins une réponse partielle ou après 4 cycles au moins la réponse complète, 40 mg de dexaméthasone devait être ajouté au Velcade, le jour et le lendemain des injections de Velcade.

Les investigateurs ayant inclus des patients dans cet essai ont conclu que le Velcade donné soit en monothérapie soit en



combinaison avec la dexaméthasone était un traitement efficace dans le myélome multiple nouvellement diagnostiqué et en première ligne de traitement. Le taux de réponse avec ou sans dexaméthasone était de 90% avec une incidence des réponses complètes et presque complètes de 19%. Par ailleurs, cette étude a aussi montré que le Velcade était un protocole d'induction faisable et rapidement efficace, qu'il était possible de réaliser une collecte de cellules souches périphériques en vue d'une intensification thérapeutique par autogreffe de cellules souches périphériques. Par ailleurs, l'incidence et le type d'événements indésirables attendus et observés avec le Velcade pouvaient être anticipés et correctement pris en charge; ces effets indésirables étant principalement de type neuropathie (35% de grade 2 ou 3) et de type fatigue (20% de grade 2 ou 3).

Rechute

Le premier essai ayant démontré l'efficacité du Velcade dans le myélome multiple a été réalisé à la rechute. Une mise à jour de cette essai appelé APEX a montré que la médiane de survie des patients recevant le Velcade en monothérapie était de 30 mois comparé à 24 mois pour les patients ayant reçu la haute dose de dexaméthasone. Dans cette étude, les patients recevaient le

Velcade aux jours 1, 4, 8 et 11 suivi de 10 jours de repos (schéma bi-hebdomadaire) pour 8 cycles suivi de 3 cycles de maintenance par Velcade donnés de façon hebdomadaire aux jours 1, 8, 15 et 22 suivi de 13 jours de repos. 315 patients étaient évaluable dans cette étude et 135 patients (43%) avaient obtenus au moins une réponse partielle dont 27 une réponse complète. Ces résultats confirment en mieux les taux de réponse initialement rapportés dans l'étude APEX qui était de 38%, et sont avec un suivi plus long augmentés à 43%. Il est important de noter que les patients dans le bras traité par du Velcade qui n'avaient eu qu'une seule ligne thérapeutique préalable à l'entrée dans le Velcade ont obtenus 51% de réponse au moins partielle. Le temps de médian pour obtenir la première réponse dans le bras des patients traités par Velcade était de 6 semaines et, parmi les 135 patients qui étaient en réponse dans l'étude APEX, 66 % ont obtenus la meilleure réponse au alentour du cycle 4. Dans ce protocole il a donc été montré que la meilleure réponse est obtenue en prolongeant la période sous traitement du patient, les patients qui ont obtenus une réponse ont pu maintenir leur participation à l'étude et donc continuer de prendre le traitement pour une médiane d'à peu près 10 cycles.

Les durées de réponses étaient particulièrement plus prolongées dans l'étude APEX pour les patients qui étaient en réponse complète (à savoir 100% de réduction du composant monoclonal) par rapport aux patients qui étaient en réponse partielle mais pas en réponse complète (c'est-à-dire qui avaient une réduction de plus de 50% mais de moins de 100% de composant monoclonal). Les conclusions de cette étude sont qu'un traitement prolongé par Velcade permet d'obtenir une amélioration des taux de réponses.



Conditionnement avant autogreffe de cellules souches périphériques

Une étude de phase II conduite par le groupe français IFM publié dans *Blood* (Roussel *et al*, *Blood* janvier 7, 2010;115 :1, 32-37) a inclus des patients pour étudier la place de Velcade (1 mg/m² x 4) dans le conditionnement classique avant intensification thérapeutique par autogreffe, à savoir le melphalan haute dose à 200 mg/m². Les patients qui étaient inclus dans cette étude étaient comparées à une cohorte contrôle historique qui avaient reçue la haute dose de melphalan sans le Velcade, en conditionnement d'une autogreffe. Les patients étaient matchés pour la réponse à l'induction et le type d'induction qu'ils avaient reçus. Les résultats de cette étude mettaient en évidence un taux de réponse complète plus élevé dans le groupe

des patients qui avaient reçu le conditionnement Velcade avec la haute dose de melphalan par rapport au groupe qui n'avait pas reçu de Velcade. Cette supériorité de l'association Velcade et haute dose de Melphalan était mise en évidence quelle que soit l'induction reçue, à savoir comprenant ou pas de Velcade. Ces résultats suggèrent que le protocole classique de conditionnement avant l'autogreffe, le melphalan haute dose, pourrait bénéficier d'une association avec le Velcade pour améliorer les résultats obtenus avec l'autogreffe. Cette association Velcade et haute dose de melphalan est tolérée de façon identique par les patients. D'autres études randomisées sont en cours pour apprécier plus finement le bénéfice qu'il y a à combiner un nouvel agent au melphalan dans le cadre du conditionnement avant intensification thérapeutique.

Consolidation

Une étude de phase III italienne a étudiée la combinaison Velcade, Thalidomide et Dexaméthasone (VTD) donné en induction et en consolidation, avant et après une double intensification thérapeutique par autogreffe. Cette étude mettait en évidence une amélioration des durées de survie sans rechute et de la survie globale, notamment pour les patients considérés à haut risque de rechute précoce. La place d'une induction par un protocole à base de Velcade suivi d'une autogreffe puis suivi d'une consolidation reprenant un protocole à base de Velcade est aujourd'hui considérée comme un standard de traitement de première ligne du sujet jeune pour la très grande majorité des patients éligibles à l'intensification thérapeutique. Ce schéma thérapeutique continue de faire l'objet d'évaluation pour le sous-groupe de patient présentant une anomalie cytogénétique de type délétion au niveau de chromosome 17p (del17p+). Le bénéfice

de ce schéma doit être évalué sur de plus larges études pour ces patients.

Maintenance

Plusieurs essais ont étudié la place du Velcade en monothérapie ou en combinaison, notamment avec la dexaméthasone ou avec d'autres traitements, dans le schéma de maintenance après l'autogreffe. L'essai randomisé multicentrique de phase III du HOVON (groupe Hollandais) et du GMMG-HD4 (groupe Allemand) comparait un protocole à base de Velcade dit PAD (Velcade, doxorubicine, dexaméthasone) au schéma historique d'induction appelé le VAD (vincristine, doxorubicine et dexaméthasone) suivi d'une autogreffe avec un conditionnement par haute dose de melphalan, suivi d'une maintenance par Velcade pour les patients du bras PAD et thalidomide pour les patient du bras VAD. Cet essai s'adressait à des patients nouvellement diagnostiqués et éligibles pour une intensification thérapeutique. Les premiers résultats de cet essai ont été présentés à l'ASH 2010 et concluaient à la supériorité du Velcade tant en terme de survie sans rechute que de survie globale. De leur côté les espagnols avaient conduits chez le sujet âgé de plus de 65 ans un essai de phase III randomisé multicentrique comparant une maintenance Velcade thalidomide (VT) à Velcade prednisone (VP) et ce après un traitement d'induction et de consolidation par VTP (Velcade, thalidomide, prednisone) ou VMP (Velcade, melphalan, prednisone) chez des patients nouvellement diagnostiqués en première ligne de traitement. Les résultats étaient présentés à l'ASH 2011 et mettaient de nouveau en évidence un bénéfice de la maintenance par le bortézomib avec des taux de réponse complète de 24% à 42% pour les bras VT et VP, respectivement.

Les développements futurs des inhibiteurs du protéasome

Plusieurs nouveaux inhibiteurs du protéasome dit de nouvelle génération sont en développement et font actuellement l'objet d'essais thérapeutiques pour évaluer leur efficacité et leur profil de tolérance. Parmi ces nouveaux inhibiteurs du protéasome on notera le développement oral plutôt qu'intraveineux ou sous cutané de plusieurs inhibiteurs, dont le MLN-9708 qui est actuellement en cours de développement en phase précoce dans le myélome multiple tant au diagnostic qu'à la rechute, et pour les myélomes réfractaires, en monothérapie et en combinaison.

VELCADE® dans la pratique clinique en 2012

■ **En première ligne thérapeutique.** De nombreuses études ont montré l'efficacité du Velcade tant en combinaison avec le melphalan et la prednisone, mais aussi avec la dexaméthasone, avec l'endoxan et la dexaméthasone (VCD ou CyBorD), mais encore avec le Doxil (doxorubicine, liposomal, pegylé) avec la dexaméthasone (VDD), avec le thalidomide et la dexaméthasone (VTD) ou encore avec le Revlimid et la dexaméthasone (VRD) ou enfin avec d'autres combinaisons incluant par exemple la bendamustine, (VelcadeBendaD) en première ligne de traitement du myélome multiple.

Il est important si vous deviez recevoir un traitement à base de Velcade (bortézomib) de bien discuter avec votre médecin référant des stratégies de traitement du myélome multiple s'appliquant à votre cas, incluant la combinaison de traitement la plus appropriée. Le choix de la combinaison est basé sur de très nombreux facteurs incluant l'objectif d'une autogreffe de souches périphériques ou non, incluant la présence ou l'absence de risques cytogénétiques de

mauvais pronostic [déletion 17p, translocation (4;14), translocation (14;16), translocation (14;20)], incluant la présence ou non d'une insuffisance rénale, d'une neuropathie sous jacente ou d'un risque de survenue d'évènements thromboemboliques veineux ou artériel. Enfin, les préférences du patient sont un élément essentiel de cette décision pour le respect de sa qualité de vie.

■ **Autre situation clinique du myélome multiple incluant la consolidation, la maintenance et la rechute.** De nombreuses combinaisons de séquences et de protocoles sont également proposées et ont démontré leur efficacité dans les situations de consolidation, de maintenance et à la rechute, comme discuté préalablement. De nouveaux les détails et la décision doivent être décidés avec votre médecin référent.

Il est très important de savoir que l'efficacité du bortézomib était démontrée ainsi que sa tolérance acceptable chez des patients en rechute quel que soit le degré d'insuffisance rénale (atteinte de la fonction rénale) dans l'étude APEX. Plus précisément, l'efficacité/la tolérance n'était pas modifiées de façon significative selon que les patients avaient une atteinte sévère à modérée de la fonction rénale par rapport à une fonction rénale normale ou légèrement altérée. De nombreux autres essais et études ont confirmé ces données de sécurité d'utilisation du Velcade tant au terme d'efficacité et de tolérance chez des patients qui avaient différents degrés d'insuffisance rénale.

Par ailleurs le risque d'évènements thromboemboliques, notamment veineux, a été rapporté comme très faible avec le bortézomib. Une étude menée par Maurizio Zangari a analysé plusieurs essais de phase III utilisant le Velcade et concluait en 2009 dans un poster à l'ASH que le risque d'évènements thromboemboliques

veineux avec le Velcade était très faible. Il était aussi évoqué que le bortézomib pouvait peut être protéger contre le risque identifié avec d'autres médicaments volontiers augmentant le risque d'évènement thromboemboliques veineux et notamment les IMiD.

Les effets indésirables de VELCADE®

En général les effets secondaires liés au Velcade sont prévisibles, mais surtout peuvent être gérés pour protéger le patient. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés vous sont décrits dans ce livret. Bien entendu, votre médecin référent ou l'ensemble du personnel soignant peut vous fournir plus d'informations et plus de détails sur ces évènements indésirables ainsi que sur d'autres évènements indésirables pour lequel vous souhaiteriez avoir des renseignements. Nous vous rappelons qu'il faut aborder cette problématique avec votre médecin référent et le personnel soignant surtout si vous présentez des modifications de votre état de santé.

Neuropathie périphérique

La neuropathie périphérique est un évènement indésirable que l'on peut considérer comme sévère et potentiellement handicapant, au cours duquel le traitement peut altérer les nerfs périphériques notamment au niveau des mains, des pieds, des jambes et /ou des bras. Les symptômes de neuropathie périphérique comprennent des engourdissements des extrémités, des picotements des extrémités, des fourmillements des extrémités voir des douleurs et ce principalement au niveau des mains, des pieds, des jambes et/ou des bras. Certains patients peuvent entrer dans la maladie myélomateuse avec déjà des neuropathies périphériques, en général un effet lié à la protéine monoclonale sécrétée par les plasmocytes tumoraux et/ou présenter une

neuropathie périphérique dans le contexte d'autres maladies pouvant n'avoir aucun lien avec le myélome multiple. Si vous avez déjà une neuropathie périphérique avant de débuter le traitement par Velcade il est important de faire très attention à la possible aggravation de cette neuropathie périphérique préexistante sous traitement avec le Velcade. Si cela venait à survenir vous devez très rapidement en discuter avec votre médecin référent et l'équipe soignante pour éviter ou limiter l'aggravation de la neuropathie. Si cette neuropathie est diagnostiquée tôt et prise en charge de façon appropriée elle est le plus souvent réversible.

Le développement du Velcade dans sa forme d'administration sous-cutanée induit un taux significativement plus faible de neuropathie que la forme intraveineuse. En effet, dans l'essai thérapeutique conduit par l'IFM, les patients qui recevaient le Velcade par voie sous-cutanée avaient une incidence de neuropathie de 38% par rapport à ceux qui recevaient la forme intraveineuse qui avaient une incidence de neuropathie de 53%, tous grades confondus. De plus, seulement 6% des patients qui recevaient le Velcade sous sa forme sous-cutanée ont présenté une neuropathie de grade III ou IV (sur une échelle où I est la gravité moindre et IV la gravité la plus élevée) alors que 16% des patients recevant le Velcade par voie intraveineuse avaient présenté une neuropathie de grade III ou IV. Dans l'étude de l'IFM, le Velcade par voie sous-cutanée avait aussi réduit l'incidence d'effets secondaires de type gastro intestinaux (nausée, constipation, diarrhée).

Prévention et traitement des neuropathies périphériques.

Il est fortement recommandé de vous mettre rapidement en contact avec votre médecin référent ou le personnel de santé si vous développez des symptômes de

neuropathie périphérique ou si vous ressentez une aggravation des symptômes pré existant. En effet, une détection précoce de la neuropathie et surtout un ajustement précoce des doses du Velcade permet d'éviter la progression de la neuropathie. Les modifications de doses du Velcade doivent être réalisées par votre médecin référent d'où l'importance de lui rapporter ces phénomènes de neuropathie périphérique pour qu'il puisse adapter dans les meilleurs délais les doses ou le schéma de vos injections de Velcade.

Nous avons résumé pour vous les abaques (tableau d'adaptation des doses et des schémas de Velcade (voir les tableaux 1 et 2). Les messages clés sont :

- Éviter la survenue mais surtout l'aggravation de la neuropathie périphérique surtout si celle-ci se présente sous la forme de douleurs (grade II).



En effet dans la majorité des cas la neuropathie peut être réversible lorsqu'une prise en charge adéquate a été réalisée mais pas toujours de façon complète et la prévention ou la prise en charge très précoce de cette neuropathie reste le meilleur moyen d'éviter qu'elle s'aggrave ou que des séquelles persistent. Cela requiert de la part de votre médecin référent une adaptation des doses et/ou du schéma de Velcade de façon très précoce.

■ Vous devez aussi discuter avec votre médecin référent de la possibilité de modifier dose/schéma mais aussi le mode d'administration du Velcade. Les principales options de modifications sont:

1. Une réduction de dose, la dose du Velcade peut être diminuée de 3 niveaux:
 - Pleine dose 1,3 mg/m² de surface corporelle.
 - Premier niveau de réduction de dose 1,0 mg/m²
 - Deuxième niveau de réduction de dose, moitié dose 0,7 mg/m²
2. Option hebdomadaire par rapport à l'option bi-hebdomadaire d'injection du Velcade: Plusieurs études récentes ont montré que le Velcade administré de façon hebdomadaire à la place de bi-hebdomadaire gardait une efficacité significative (surtout en association) et réduisait significativement le risque de neuropathie de grade II et plus.
3. Voie d'administration sous-cutanée.

Fatigue.

La fatigue est l'effet indésirable le plus communément associé au traitement par Velcade et qui peut s'aggraver au fur et à mesure des injections et des cycles de

traitement par Velcade. Nous vous encourageons à vous référer à la publication de l'IMF *Comprendre l'Anémie et la Fatigue* pour plus d'informations sur cet effet indésirable.

La prévention et le traitement de la fatigue.

La prise en charge de la fatigue peut faire intervenir un certain nombre de moyens qui seront entrepris par votre médecin pour corriger cette fatigue. Un certain nombre d'actions peuvent être ainsi prises par les patients pour diminuer les conséquences de la fatigue:

- Diminuer de modérément à beaucoup son activité tout en évitant d'arrêter complètement son activité ou de se mettre en sur activité.
- Avoir une diététique adaptée, habituelle, saine et comprenant une hydratation suffisante voir importante.
- Dormir de façon significative pour pouvoir reposer son organisme.
- Ne pas manquer les rendez-vous avec son médecin ou un autre professionnel de santé.

Nausée.

Des nausées peuvent survenir avec le Velcade, rarement sévère, cependant. Si vous êtes sujet à des vomissements, vous pouvez avoir besoin d'augmenter vos apports hydriques. Si vous n'arrivez pas à compenser les vomissements par un apport hydrique suffisant, vous pouvez ressentir des sensations de vertige, éventuellement maux de tête, voir sensations de malaise. Une prise en charge spécifique peut alors être recommandée en cas de déshydratation.

Prévention des traitements des nausées.

Des précautions particulières peuvent être prises pour prévenir la déshydratation

induite par des vomissements. Vous devez boire une quantité suffisante d'eau, et éventuellement d'autres modes d'hydratation, de façon journalière; et si vous faites l'expérience des symptômes préalablement décrits vertiges, maux de tête, malaises, vous devez rapidement consulter un médecin. Votre médecin pourra vous proposer des traitements antiémétiques (qui préviennent les nausées et vomissements), voir si nécessaire vous réhydrater par voies intraveineuses.

Diarrhée.

La survenue de diarrhée est possible avec le Velcade. Les diarrhées peuvent aussi être à l'origine d'une déshydratation et de ce fait les patients peuvent ressentir des sensations de vertige, maux de tête, malaises, essentiellement si les diarrhées sont importantes ou persistantes.

Prévention et traitement des diarrhées.

Des précautions particulières doivent être prises par rapport au risque de déshydratation, qui peut être causée par des diarrhées excessives ou persistantes. Vous devez avoir un niveau d'hydratation suffisant en permanence et augmenter ce niveau d'hydratation si vous faites l'expérience de diarrhées. Vous devez vous rapprocher de votre médecin pour vous faire prescrire des médicaments anti diarrhéiques si nécessaires, et surtout si vous faites l'expérience des symptômes de déshydratation que sont vertiges, maux de tête et malaise. Votre médecin peut aussi décider de vous réhydrater par voie intraveineuse si nécessaire.

Thrombopénie

Les patients qui ont pris du Velcade ont souvent été exposés à la thrombopénie, une diminution du taux de plaquettes

dans le sang. Les plaquettes participent à l'hémostase, c'est-à-dire à la formation d'un caillot lorsque l'on a un syndrome hémorragique, pour limiter la gravité et la durée du syndrome hémorragique. La diminution du taux (du nombre) des plaquettes peut-être à l'origine de plusieurs formes de syndrome hémorragique pouvant aller d'un simple hématome à un saignement sévère en lien avec une diminution de la capacité de coaguler. Le niveau des plaquettes diminue avec le traitement par Velcade, mais le plus souvent grâce à l'intervalle de repos entre les injections le taux des plaquettes revient à la valeur normale, permettant de réaliser avec sécurité les injections suivantes voir les cycles suivants.

Préventions et traitements des thrombopénies.

Vous devez informer votre médecin si vous voyez apparaître un syndrome hémorragique, que ce soit un hématome ou un saignement. La prise en charge peut comprendre la transfusion de plaquettes si nécessaire si votre médecin le recommande. Le fait d'avoir une thrombopénie au départ du traitement par Velcade ne signifie pas que vous ne pouvez pas recevoir de Velcade, car vous pouvez recevoir une transfusion de concentrés de plaquettes si nécessaire.

Hypotensions.

Une hypotension peut survenir après une injection de Velcade. Si vous avez déjà eu des malaises ou des hypotensions dans le passé, ou si vous prenez des médicaments qui peuvent entraîner des hypotensions (comme les anti-hypertenseurs), il est important d'en informer votre médecin référent avant de débiter le Velcade. Les sensations de malaise ou de vertige,



Autres effets indésirables attendus avec le Velcade.

Un certain nombre d'effets indésirables sont possibles avec le Velcade qui comprend des maux de tête, des insomnies, des rashes, de la fièvre, de la toux, des douleurs dans le dos ou des crampes d'origine musculaires. Quel que soit l'effet indésirable que vous ressentez, déjà décrit ou non avec le Velcade, vous devez en parler à votre médecin référent ou à un autre professionnel de santé appartenant à l'équipe qui vous prend en charge.

Réduction de doses de VELCADE® et efficacité

Il est important de bien vous faire expliquer le schéma de traitement par Velcade que vous recevez et de bien comprendre les raisons des modifications de ce schéma réalisé par votre médecin référent. En effet votre médecin peut choisir de diminuer les doses de Velcade dans le cadre d'une modification du schéma surtout pour vous protéger ou éviter l'aggravation d'un effet indésirable dont vous feriez l'expérience. Si la dose recommandée initiale est de 1,3 mg/m² il est fréquent que des patients voient leur dose de Velcade diminuer à 1,0 mg/m², premier niveau de réduction de dose et ce niveau de réduction de dose a montré qu'il était aussi actif contre le myélome multiple. Dans une étude il a été montré que le niveau de dose de 1,0 mg/m² n'était pas significativement différent en terme d'efficacité que le niveau 1,3 mg/m². Il est aussi possible que votre médecin référent choisisse de ne pas réaliser certaines injections de Velcade de nouveau pour réduire le risque d'effets secondaires et vous permette de mieux tolérer votre traitement.

notamment lorsque vous vous asseyez rapidement ou vous levez rapidement peut être un signe d'hypotension.

Prévention et traitements des hypotensions.

Si vous faites l'expérience de vertiges, de sensation de tête lourde ou de malaise, il est important de contacter rapidement votre médecin référent et le personnel soignant. A ce titre il est important de rappeler particulièrement au patient qui conduisent des véhicules ou travaillent sur des machines de faire attention à la survenue de ces événements indésirables. Pour limiter le risque de d'hypotension, prévenir la déshydratation (il faut boire beaucoup d'eau par jour) et si nécessaire votre médecin peut vous prendre en charge pour hypotension malgré une réhydratation efficace. Il est aussi important notamment chez les patients qui ont des événements de type hypotension de bien signaler l'ensemble des traitements concomitants pris avec le traitement du myélome pour limiter le risque d'hypotension orthostatique.

D'autres études ont bien montré que l'administration du Velcade sur un schéma hebdomadaire et notamment en combinaison avec d'autres agents anti myélomateux permettait d'obtenir une réduction significative de l'incidence de certains effets indésirables et notamment des neuropathies périphériques liées au Velcade sans diminution de l'efficacité du Velcade.

Définitions et termes

Agent alkylant: c'est un agent qui bloque la croissance et la division des cellules cancéreuses en inhibant leur capacité à répliquer leur ADN.

Anémie: diminution du taux d'hémoglobine dans le sang qui traduit une diminution du nombre des globules rouges.

Autocrine: autocrine fait référence à un processus ou un facteur de croissance et produit par des cellules (par exemple myélomateuses) et permet de stimuler les autres cellules myélomateuses créant ce qu'on appelle un phénomène dit de boucle de contrôle positive. De façon relativement similaire on parle de boucle Paracrine (ou de sécrétion paracrine) lorsque le facteur de croissance est produit par les cellules du micro-environnement qui entoure les cellules myélomateuses pour stimuler les cellules myélomateuses. Lorsque les cellules myélomateuses sont stimulées il est classique qu'elles interagissent par la sécrétion de nouveaux facteurs de croissance qui vont à leur tour aller stimuler le micro-environnement des cellules myélomateuses.

Cellule: c'est la plus petite unité de vie dans l'organisme, nous avons des millions de petites cellules microscopiques dans notre organisme.

Enzyme: il s'agit d'un type de protéine qui est responsable d'un certain nombre de réactions chimiques induites en modifiant

d'autres protéines et substances, notamment au niveau des cellules.

Événement indésirable (encore appelé effet secondaire): c'est un événement causé par un traitement Certains événements peuvent être observés avec de très nombreux traitements certains événements indésirables sont plus spécifiques de tel ou tel autre traitement. Dans tous les cas de figure événement indésirable ou effets secondaires réfèrent à un événement ressenti par le patient ou observé chez un patient est non souhaité. Certains effets secondaires cependant sont en fait la traduction d'un effet thérapeutique et à ce titre peuvent être bénéfique pour le patient.

FISH: « Fluorescent In situ Hybridization » est une procédure pour étudier les anomalies des chromosomes et permettre de connaître certaines anomalies spécifiques de l'ADN sur des chromosomes.

Globule blanc: c'est une cellule du sang, produite par la moelle osseuse, qui participe au contrôle des infections, mais aussi des cellules cancéreuses.

Globules rouges: il s'agit d'une cellule du sang qui transporte l'oxygène des poumons à l'ensemble de l'organisme et à l'ensemble des organes vitaux du corps humain.

IMiDs: famille de drogues immunomodulatrices.

Inhibiteur du protéasome: c'est un agent thérapeutique qui interfère avec le protéasome avec la fonction du protéasome (avec le complexe enzymatique du protéasome) est appelé un inhibiteur du protéasome. À ce titre, ces agents thérapeutiques dérèglent la fonction de recyclage du protéasome, donc l'ensemble des fonctions cellulaires qui sont associées au recyclage des protéines qui sont dépendantes du protéasome. Cela a une conséquence sur les cellules normales et les cellules cancéreuses.

Moelle osseuse: il s'agit d'un tissu qui se situe au centre des os de tout le squelette axial, avec une prédominance au niveau du crâne, du sternum et des vertèbres ainsi que du bassin chez l'adulte. La moelle osseuse produit l'ensemble des cellules dites hématopoïétiques, comprenant les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes.

Myélome multiple: il s'agit d'un cancer qui se développe à partir des plasmocytes dans la moelle osseuse. Cette hémopathie maligne est à l'origine de la production d'un composant monoclonal (immunoglobuline, encore appelée gammaglobuline ou anticorps) et peut avoir un retentissement sur la fonction de la moelle osseuse (cytopénie), sur l'atteinte des os (lésions osseuses lytiques), mais il peut aussi y avoir d'autres organes atteints (reins avec la survenue d'une insuffisance rénale).

Neuropathie: il s'agit d'une sensation au niveau des mains ou au niveau des pieds, mais qui peut retentir ailleurs, de fourmillement. Il peut y avoir des douleurs, la sensation de membres froids, des difficultés à pouvoir prendre ou saisir finement certains objets ou à tenir, notamment, au niveau des mains certains objets. Cela peut aussi se traduire au niveau des pieds, par la difficulté à bien sentir les obstacles.

Plaquette: une plaquette est un élément du sang qui participe principalement dans la coagulation, permettant de limiter les saignements et de rapidement corriger les dommages qui peuvent survenir au niveau des vaisseaux sanguins.

Plasmocyte: un plasmocyte est une cellule appartenant à la famille des globules blancs, plus précisément un lymphocyte B au stade terminal et qui produit des anticorps.

Plasmocytome: il s'agit d'une tumeur, souvent localisée, faite de plasmocytes tumoraux.

Protéasome: il s'agit donc d'un complexe enzymatique important, dont l'objectif est de détruire de recycler des protéines, soit anormales, soit non voulues, soient endommagées et qui ne doivent pas être maintenues en fonction dans les cellules, parce que ce recyclage de protéine est capital pour maintenir l'homéostasie cellulaire ou l'équilibre dans les cellules et permet ainsi de réguler de très nombreuses fonctions cellulaires, comme la survie, la prolifération, la mort programmée et la production de substances essentielles à la vie des cellules.

Protéines: ce sont des molécules (composantes essentielles des cellules) qui participent à presque la totalité des fonctions des cellules. De très nombreuses protéines ont une fonction dite enzymatique, c'est-à-dire qu'elles sont capables de créer des réactions biochimiques en modifiant d'autres protéines, et sont absolument vitales pour le métabolisme cellulaire. Les protéines participent aussi à la structure de la cellule (cytosquelette) et à de nombreuses fonctions mécaniques, par exemple la signalisation, l'adhésion, la réponse immunitaire, le cycle cellulaire, mais aussi le déplacement des cellules dans l'organisme.

Protéines monoclonales: le composant monoclonal est une protéine anormale, produite par les cellules myélomateuses, qui va être sécrétée dans le sérum et éventuellement dans les urines. Un taux important de composant monoclonal est en général corrélé à un nombre important de cellules myélomateuses.

10 STEPS TO BETTER CARE®

UN OUTIL UNIQUE POUR S'INFORMER
SUR LE DIAGNOSTIC ET LE TRAITEMENT

Un des aspects complexes du diagnostic du myélome multiple est de comprendre cette maladie compliquée et dont les patients et leur famille ne sont pas familiers. Ce livre intitulé 10 Steps to Better Care® (10 étapes pour une meilleure prise en charge) vous guidera à travers le myélome multiple du diagnostic au suivi à long terme :

1. Comment faire le diagnostic de myélome.
2. Les tests nécessaires.
3. Les options thérapeutiques au diagnostic.
4. Les traitements associés de support et de confort et comment y avoir accès.
5. Intensification thérapeutique par autogreffe.
Ai-je besoin de cette procédure ?
6. Définir ma réponse : est-ce que mon traitement est efficace ?
7. Consolidation et/ou maintenance.
8. Suivi à court et moyen terme : comment sera évalué le myélome ?
9. La rechute : quelle prise en charge, quand faut-il un nouveau traitement ?
10. Les essais thérapeutiques les plus récents : quels sont-ils et comment y avoir accès ?

Visiter le site 10steps.myeloma.org pour plus d'information sur le myélome multiple et pour mieux comprendre le diagnostic de myélome multiple; mais aussi pour vous accompagner dans les différentes étapes nécessaires pour comprendre les différents tests utilisés dans le myélome multiple, les tests les plus adaptés à votre situation, ainsi que les traitements spécifiques et de support dans le myélome multiple et enfin, les essais thérapeutiques disponibles.

L'International Myeloma Foundation (IMF) vous encourage à poser vos questions avec vos médecins, généraliste et spécialistes, sur le myélome multiple. L'IMF a pour vocation de vous aider en vous donnant des outils pour mieux comprendre et mieux prendre en charge votre myélome multiple. À ce titre, vous pouvez visiter le site web de l'IMF, myeloma.org, où appeler l'IMF sur la hotline au 800-452 CURE (2873), où vous pourrez discuter avec des personnes spécialisées qui seront en mesure de répondre à vos questions et vos interrogations. L'IMF a pour vocation d'aider.



Améliorer les Vies • Trouver le Remède