

Ce livret IMF pour l'éducation des patients est approuvé
par les associations AF3M – Mymu – A4M



Comprendre
VELCADE®

(bortézomib) pour injection



12650 Riverside Drive, Suite 206
North Hollywood, CA 91607 ÉTATS-UNIS

Téléphone :

+1-800-452-2873
(États-Unis et Canada)

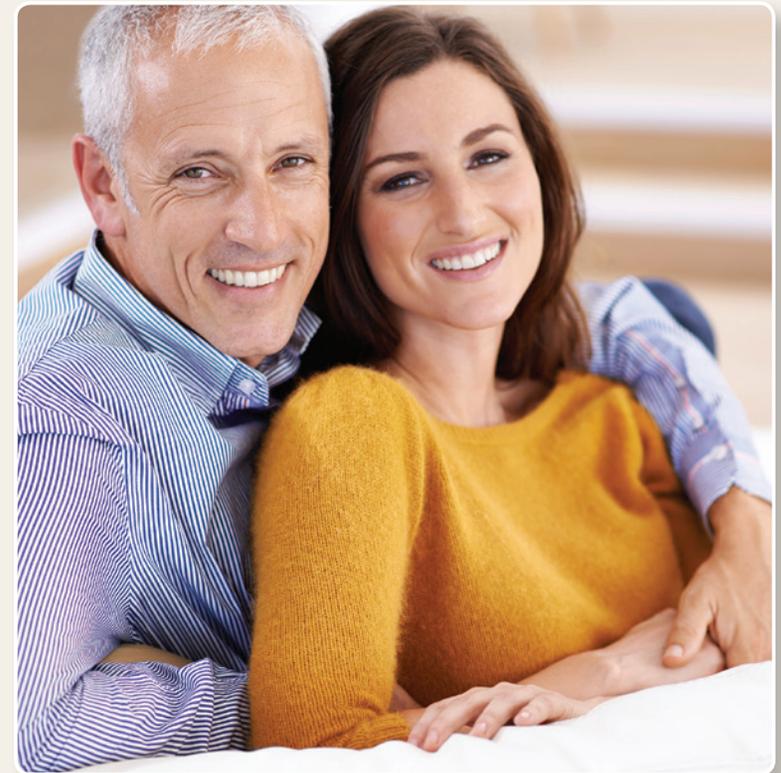
+1-818-487-7455
(numéro universel)

Fax : +1-818-487-7454

TheIMF@myeloma.org

myeloma.org

© 2016, International Myeloma Foundation, North Hollywood, California - u-vel_2016_FR_n3



Une publication de l'International Myeloma Foundation

À propos de l'International Myeloma Foundation

Créée en 1990, l'International Myeloma Foundation (IMF, Fondation internationale du myélome) est la première et la plus grande association caritative au monde spécialement consacrée au myélome. Forte de plus de 350 000 membres répartis à travers 140 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 ensemble étendu de programmes dans le domaine de la **recherche**, de la **formation**, du **soutien** et de la **sensibilisation** :

RECHERCHE L'IMF s'impose comme le leader de la recherche collaborative internationale sur le myélome. Elle finance les travaux de recherche en laboratoire et a octroyé plus de 100 bourses aux meilleurs jeunes chercheurs et chercheurs expérimentés depuis 1995. L'IMF est en outre à l'origine d'une initiative unique et couronnée de succès qui rassemble des experts internationaux renommés au sein de l'International Myeloma Working Group (IMWG, Groupe de travail international sur le myélome). Ce groupe, qui publie des articles dans de prestigieuses revues médicales, s'attache à établir le plan d'action pour la recherche de médicaments, à favoriser le mentorat de la future génération de chercheurs et à améliorer les conditions de vie des patients grâce à des soins de meilleure qualité.

FORMATION Des séminaires de formation destinés aux patients et aux familles, des ateliers en centres de soins et des ateliers communautaires régionaux sont organisés par l'IMF dans le monde entier. Ces rencontres permettent à d'éminents spécialistes du myélome et chercheurs du domaine de fournir des informations actualisées directement aux patients atteints de cette maladie et à leur famille. Notre centre de ressources, mis à jour chaque année et d'accès gratuit, met plus de 100 publications à la disposition des patients, des soignants et des professionnels de santé. Ces publications sont traduites dans plus de 20 langues.

SOUTIEN Des coordinateurs sont disponibles par téléphone ou e-mail pour répondre aux questions de milliers de familles chaque année et leur apporter leur soutien et leurs connaissances. L'IMF assure la gestion d'un réseau comptant plus de 150 groupes de soutien et propose une formation aux centaines de patients, soignants 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 maladie à sensibiliser l'opinion publique aux problèmes de santé rencontrés par les patients atteints de myélome et leur entourage. Active tant au niveau de l'État qu'au niveau fédéral, l'IMF est à la tête de deux coalitions qui revendiquent 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.

Pour en savoir plus sur la façon dont l'IMF contribue à améliorer la qualité de vie des patients atteints de myélome tout en travaillant à la prévention et aux soins, contactez-nous ou visitez le site myeloma.org.

Améliorer la vie **Trouver le remède**

Table des matières

Série <i>Comprendre</i> et 10 étapes pour de meilleurs soins	4
Ce que vous apprendrez grâce à ce livret	4
Qu'est-ce que Velcade et quel est son mécanisme d'action ?	5
Comment Velcade est-il administré ?	5
Quand et à quelle dose Velcade est-il administré ?	6
Velcade dans les essais cliniques	8
Utilisation de Velcade dans la pratique clinique en 2016	9
Quels sont les effets secondaires potentiels de Velcade ?	10
Une réduction de la dose de Velcade modifiera-t-elle l'efficacité du traitement ?	13
Conclusion	14
Termes et définitions	14

Série Comprendre et 10 étapes pour de meilleurs soins

La série de livrets *Comprendre* de l'IMF est conçue pour vous aider à vous familiariser avec les traitements et mesures de soins d'accompagnement du **myélome multiple** (ci-après dénommé « myélome » par souci de concision).

Pour obtenir une présentation générale du myélome, lisez en premier lieu le *Guide du patient* de l'IMF. Notre *Revue concise de la maladie et des options thérapeutiques* constitue, quant à elle, une analyse plus approfondie dédiée aux professionnels de santé et aux lecteurs avertis n'appartenant pas au corps médical. Ces deux publications, ainsi que les nombreux livrets de la série *Comprendre* sont disponibles sur le site Internet de l'IMF, myeloma.org. Celui-ci contient également un grand nombre d'informations. Vous pouvez en outre commander des exemplaires des livrets de l'IMF en composant le +1-800-452-2873 appel gratuit depuis les États-Unis et le Canada, ou le +1-818-487-7455 pour le reste du monde, ou par e-mail à l'adresse suivante : thelMF@myeloma.org.

Pour faciliter la navigation sur le site Internet de l'IMF, nous avons organisé les informations en suivant la structure du livret 10 Steps to Better Care® (10 étapes pour de meilleurs soins), qui commence par le diagnostic (Étape 1) et se termine par les essais cliniques et la manière de les trouver (Étape 10). Les informations relatives à chaque étape du parcours, y compris les recommandations relatives aux analyses, au traitement, à la greffe, à l'évaluation de la réponse, à la prise en charge des effets secondaires ainsi qu'au suivi et au traitement des rechutes

de la maladie, sont disponibles à l'étape correspondante du chemin vers une meilleure prise en charge.

Les mots en caractères **gras** sont expliqués dans la section « Termes et définitions » à la fin du présent livret. Un recueil plus complet, le *Glossaire des termes et définitions relatifs au myélome* de l'IMF, est disponible à l'adresse suivante FR.glossary.myeloma.org.

Ce que vous apprendrez grâce à ce livret

Pour les patients atteints d'un myélome, Velcade® (bortézomib) joue tout au long de l'évolution de la maladie un rôle important, allant du **traitement d'induction** pour les patients récemment diagnostiqués, au traitement de ceux dont le myélome est **réfractaire** et/ou **rechuté** suite aux traitements antérieurs, en passant par un rôle possible dans le **conditionnement** pour une greffe de **cellules souches** et par la consolidation et/ou le **traitement d'entretien**. Velcade étant disponible en tant qu'option thérapeutique tout au long de la maladie, le livret *conditionnement (Comprendre VELCADE® (bortézomib) pour injection)* reprend donc plusieurs des 10 Steps to Better Care (10 Étapes pour une meilleure prise en charge) :

Étape 3 – Options thérapeutiques initiales (traitement de première intention)

Étape 4 – Traitement de soutien et comment en bénéficier

Étape 5 – Greffe : en avez-vous besoin ?

Étape 7 – Consolidation et/ou entretien

Étape 9 – Rechute : faut-il changer le traitement ?

Qu'est-ce que Velcade et quel est son mécanisme d'action ?

Velcade est le premier d'une famille de médicaments appelés **inhibiteurs du protéasome**. Il a été autorisé pour la première fois par la Food and Drug Administration (FDA) américaine pour le traitement du myélome récidivant/réfractaire en mai 2003. En juin 2008, la FDA a étendu l'autorisation de Velcade au traitement de première intention. En janvier 2012, la FDA a autorisé l'administration sous-cutanée (SC) de ce médicament. Enfin, en août 2014, la FDA a étendu l'autorisation de Velcade afin de permettre de traiter une deuxième fois les patients ayant auparavant répondu à Velcade avant de rechuter au moins six mois après la fin du traitement.

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

Il agit en inhibant des complexes **enzymatiques** appelés **protéasomes**. Ces derniers sont présents à la fois dans les cellules normales et les cellules cancéreuses et ont pour fonction de décomposer les **protéines** endommagées ou indésirables en de plus petits éléments. Ils assurent également la dégradation régulée des protéines non endommagées de la cellule, un processus nécessaire au contrôle de nombreuses fonctions cellulaires essentielles. Les petits éléments sont ensuite utilisés pour la création de nouvelles protéines nécessaires à la cellule. Les protéasomes peuvent donc être considérés comme l'outil de recyclage des protéines de la cellule.

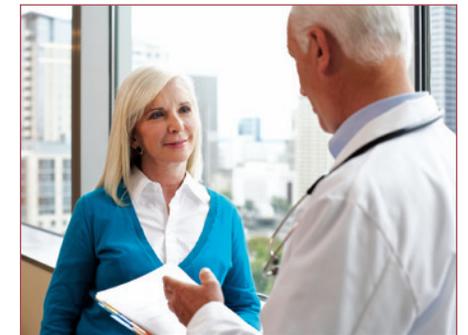
Lorsque Velcade inhibe les protéasomes, l'équilibre normal à l'intérieur de la cellule est rompu. Ce déséquilibre se traduit par un certain nombre d'effets au niveau de la cellule, dont certains sont toujours en cours d'étude. Lors de l'inhibition des protéasomes au cours de tests réalisés en laboratoire, il a été constaté que les cellules myélomateuses arrêtaient de se diviser.

Elles arrêtent également de produire des substances chimiques servant à stimuler les autres cellules myélomateuses : la boucle du rétrocontrôle **autocrine** est interrompue. Par ailleurs, les cellules myélomateuses sont plus sensibles à ces effets que les cellules normales, ce qui induit la mort des cellules myélomateuses alors que les cellules normales sont en mesure de récupérer.

Comment Velcade est-il administré ?

Velcade se présente sous la forme d'une poudre lyophilisée qui doit être reconstituée avant son administration.

Depuis 2003, Velcade est administré par perfusion intraveineuse (IV, dans une veine) par l'intermédiaire d'une voie IV périphérique ou centrale. L'injection dure de 3 à 5 secondes.



En janvier 2012, la FDA a autorisé un deuxième mode d'administration de Velcade au patient. En parallèle de l'administration de Velcade par perfusion IV, il est maintenant possible pour les patients de recevoir Velcade par injection sous-cutanée (SC, sous la peau), par l'intermédiaire de ce que l'on appelle dans le langage courant une « piqûre ». L'injection SC de Velcade est réalisée au cabinet du médecin, à la même dose et selon le même schéma que l'administration IV, et en alternant les sites d'injection qui sont les cuisses et l'abdomen. Il n'existe aucune donnée issue d'**essais cliniques** en faveur de l'administration SC de Velcade dans le bras. À l'instar de l'administration par voie IV, l'administration de Velcade par voie SC est autorisée tout au long de l'évolution du myélome.



L'administration SC de Velcade entraîne significativement moins de **neuropathies périphériques (NP)**

que l'administration IV et pourrait également réduire l'incidence des **effets secondaires gastro-intestinaux**. Les autres effets secondaires de l'administration SC de Velcade sont les mêmes que ceux de l'administration IV. Environ 6 % des patients inclus dans les essais cliniques portant sur l'administration SC de Velcade ont présenté des réactions au site d'injection (démangeaisons, gonflement, douleur et/ou rougeur). Si vous présentez une neuropathie ou des troubles gastro-intestinaux préexistants, il vous est conseillé de vous entretenir avec votre médecin au sujet de l'utilisation SC de Velcade.

Quand et à quelle dose Velcade est-il administré ?

Dans le cadre des protocoles standard, Velcade est administré au cabinet du médecin ou en milieu hospitalier à la dose de 1,3 mg par mètre carré de surface corporelle deux fois par semaine pendant deux semaines, qui sont ensuite suivies d'une période de repos de 10 jours. Les patients et leurs médecins choisissent généralement de réaliser ces injections le lundi et le jeudi ou le mardi et le vendredi. Il est important de respecter un intervalle

Tableau 1 : Algorithme de traitement des patients fragiles

Facteurs de risque		
<ul style="list-style-type: none"> • Âge : plus de 75 ans. • Fragilité légère, modérée ou sévère : aide nécessaire pour les tâches ménagères et les soins personnels. • Comorbidités et dysfonctions d'organes : cardiaques, pulmonaires, hépatiques et rénales. 		
Go-go	Moderate-go	Slow-go
Niveau de dose 0	Niveau de dose -1	Niveau de dose -2
Absence de facteurs de risque	Au moins un facteur de risque	Au moins un facteur de risque + tout EI non hématologique de grade 3 ou 4

Tableau 2 : Algorithme de traitement

	Niveau de dose 0 Âge inférieur à 65 ans	Niveau de dose -1 Âge compris entre 65 et 75 ans	Niveau de dose -2 Âge supérieur à 75 ans
Velcade	1,3 mg/m ² ; jours 1, 4, 8, 11 3 semaines	1,3 mg/m ² jours 1, 4, 8, 11 3 semaines ou 1,3 mg/m ² jours 1, 8, 15, 22 5 semaines	1,0 à 1,3 mg/m ² jours 1, 8, 15, 22 5 semaines
En cas de survenue d'un EI (événement indésirable ou effet secondaire) de grade 3 ou 4 : 1. arrêter le traitement ; 2. attendre un EI de grade 1 ; poursuivre à une dose plus faible			

d'au moins 72 heures entre deux injections, afin que les cellules normales puissent récupérer suite aux effets du médicament. Ainsi, les modifications du schéma d'administration doivent se limiter à reporter une injection d'un jour, et non à l'avancer d'un jour.

Dans certaines situations, il peut être nécessaire de réduire la dose de Velcade et/ou de l'administrer une fois par semaine plutôt que deux fois. Si vous présentez des **effets secondaires**, votre médecin peut décider de réduire la dose et/ou de modifier le schéma d'administration. Des modifications du schéma d'administration et de la dose peuvent également être décidées de manière préventive pour les patients présentant des problèmes médicaux préexistants ou pour les patients âgés et fragiles.

En 2011, les Drs Antonio Palumbo et Kenneth Anderson, membres de l'International Myeloma Working Group (IMWG, Groupe de travail international sur le myélome) de l'IMF, ont publié dans le *New England Journal of Medicine* un schéma posologique pour les patients

âgés et/ou fragiles. Pour cette population de patients, le Dr Palumbo recommande l'adaptation des posologies de Velcade et des médicaments avec lesquels il est couramment associé selon l'âge et les comorbidités et/ou la tolérance au produit des patients.

Le Dr Palumbo fournit un tableau très utile précisant les ajustements de la dose recommandés pour les patients fragiles (voir *Tableau 1*). Son système composé de trois catégories (« go-go », « moderate-go » et « slow-go ») est à présent utilisé par de nombreux médecins.

L'algorithme de traitement spécifique pour les réductions de dose de Velcade lorsque celui-ci est utilisé dans des associations est résumé dans le *Tableau 2*, qui comprend (au niveau de dose « -2 ») une réduction de la dose de Velcade pour passer à une administration par semaine (contre deux dans le cadre des protocoles classiques).

Velcade est souvent administré en association avec d'autres médicaments destinés à lutter contre le myélome,

notamment la dexaméthasone, le cyclophosphamide, le lénalidomide (Revlimid®), le thalidomide (Thalidomid®), le melphalan et la prednisone, et la doxorubicine liposomale pegylée (Doxil®). Velcade est un composant nécessaire de l'association récemment autorisée par la FDA et composée de Farydak® (panobinostat), de Velcade et de dexaméthasone, destinée aux patients ayant bénéficié d'un à trois traitements antérieurs contre le myélome, y compris d'une association de Velcade et d'un **immunomodulateur (IMiD®)** tel que Thalomid®, Revlimid® ou Pomalyst®. Velcade est également testé en association avec de nombreux autres agents faisant encore l'objet d'essais cliniques. Des informations détaillées concernant le traitement par dexaméthasone, thalidomide et Revlimid sont fournies dans d'autres livrets de l'IMF.

Velcade dans les essais cliniques

Un grand nombre d'essais cliniques portant sur Velcade ont été menés. Ces études ont démontré l'efficacité du traitement par Velcade dans le cadre du traitement de première intention, du conditionnement, du myélome récidivant/réfractaire ainsi que dans le cadre du traitement d'entretien.



Lors du congrès annuel 2015 de l'American Society of Hematology (ASH, Société américaine d'hématologie), les résultats de deux essais cliniques très importants qui influenceront la pratique clinique à l'avenir ont été présentés. Chacun de ces essais comprenait un protocole contenant Velcade.

- Le Dr Brian Durie, président de l'IMF, a présenté les résultats tant attendus du grand essai clinique randomisé SWOG SO777 comparant l'association Velcade/Revlimid/dexaméthasone (VRD) avec l'association de Revlimid/dexaméthasone seule (RD) chez les patients présentant un myélome de diagnostic récent. Les résultats ont démontré que l'association VRD prolongeait la **survie sans progression (SSP)** et la **survie globale (SG)** d'une année par rapport aux données observées avec l'association RD. Ces données établissent clairement la supériorité de la trithérapie d'emblée et confirment l'efficacité de l'association d'un inhibiteur du protéasome et d'un IMiD.
- Le Dr Michel Attal de l'Institut du cancer de l'Université de Toulouse (France) a présenté les résultats de l'essai clinique IFM-DFCI 2009, conçu afin de déterminer si, à l'époque des nouvelles thérapies puissantes, l'autogreffe de cellules souches (AGSC) constitue toujours un composant nécessaire du traitement pour les patients récemment diagnostiqués. Tous les patients ont été traités avec l'association VRD, et environ la moitié d'entre eux ont ensuite bénéficié de melphalan à haute dose suivi d'une AGSC. Les résultats de la partie

française de l'essai (les données issues de l'Institut Dana-Farber de Boston ne sont pas encore disponibles) montrent que l'association VRD suivie d'une AGSC d'emblée prolonge la SSP, entraîne des taux plus élevés de patients MRM négatifs ainsi qu'une tendance à une survie globale plus longue (à 39 mois de suivi, il est encore trop tôt pour évaluer la SG). La greffe d'emblée réalisée après le traitement par l'association VRD peut donc être considérée comme une excellente option.

Il a été démontré que Velcade contribue à la prévention de la perte osseuse chez les patients atteints d'un myélome, et il a également été prouvé que son utilisation est sûre chez les patients atteints d'un dysfonctionnement rénal. En raison de son efficacité et de son utilisation répandue dans le traitement du myélome, Velcade est souvent utilisé comme traitement de référence dans les essais cliniques randomisés ou comme le médicament de base pour les nouvelles associations dans les essais cliniques de phase II. Actuellement, Velcade est utilisé dans des centaines d'essais cliniques, notamment dans :

- une étude destinée à déterminer si Velcade peut contribuer à la prévention des événements osseux chez les patients atteints d'un myélome multiple indolent (MMI) ;
- une étude portant sur la greffe allogénique suivie d'un traitement d'entretien par Velcade chez les patients atteints d'un myélome à haut risque.

Utilisation de Velcade dans la pratique clinique en 2016

Dans le cadre du traitement de première intention

De nombreuses études ont démontré l'efficacité de Velcade en association avec :

- le melphalan et la prednisone ;
- la dexaméthasone (VD) ;
- le cyclophosphamide et la dexaméthasone (VCD, aussi appelée CyBorD) ;
- le thalidomide et la dexaméthasone (VTD) ;
- Revlimid et la dexaméthasone (VRD).

Il est important de discuter avec votre médecin de l'association et de la stratégie les plus adaptées à votre situation. Le choix est basé sur plusieurs facteurs, qui incluent l'intention de réaliser une **greffe** autologue ou non, la présence ou non de caractéristiques cytogénétiques à haut risque [translocation (4;14), translocation (14;16), translocation (14;20), délétion 17p,] et la présence ou non d'une insuffisance rénale, d'une neuropathie sous-jacente ou d'une tendance à la formation de caillots sanguins. De plus, les préférences du patient constituent toujours un élément essentiel.

Dans le cadre d'autres situations, notamment la consolidation, l'entretien et la rechute

Dans ces situations, diverses associations et séquences ont prouvé leur efficacité. Ces associations et séquences doivent faire l'objet d'une discussion approfondie avec votre médecin.

Il est important de noter que Velcade est actif et bien toléré chez les patients

présentant un myélome récidivant et atteints de divers degrés d'insuffisance rénale. L'efficacité et l'innocuité dans les essais cliniques n'ont pas été modifiées de façon significative si les patients présentaient une atteinte sévère à modérée de la fonction rénale par rapport à une fonction rénale normale ou légèrement altérée. Plusieurs essais ont confirmé l'innocuité et l'efficacité de Velcade chez les patients présentant une insuffisance rénale.

De plus, plusieurs essais cliniques utilisant diverses stratégies de traitement comprenant Velcade ont montré que celui-ci peut contribuer à surmonter les caractéristiques de mauvais pronostic de la mutation génétique t(4;14) et améliorer de manière significative la survie globale.

Le risque de **thrombose veineuse (TV)** est faible avec Velcade, et ce dernier pourrait même apporter un effet protecteur contre la TV lorsqu'il est utilisé en association avec des protocoles à base d'IMiD.

Quels sont les effets secondaires potentiels de Velcade ?

La plupart des effets secondaires associés à Velcade peuvent être pris en charge et sont prévisibles. Les effets secondaires les plus importants sont décrits ci-après. Votre médecin ou le personnel infirmier est en mesure de vous donner des informations plus détaillées concernant ces effets secondaires et d'autres effets indésirables potentiels. Si vous notez un changement quelconque de votre état de santé, parlez-en à votre médecin ou au personnel infirmier.

Neuropathie périphérique

La neuropathie périphérique (NP) constitue une pathologie grave, dans le cadre de laquelle le traitement altère les nerfs des mains, des pieds, des jambes et/ou des bras. Les symptômes de la NP comprennent des engourdissements, des picotements voire des douleurs dans les mains, les pieds, les jambes et/ou les bras. Certains patients peuvent avoir déjà présenté une NP, en raison des effets de la protéine monoclonale elle-même et/ou en raison des traitements antérieurs contre le myélome. Si vous commencez à prendre Velcade et présentez une NP préexistante, il est très important que vous prêtiez une attention particulière au degré de gêne que vous ressentez, afin de pouvoir signaler rapidement à votre médecin toute aggravation de votre pathologie. Si la neuropathie est diagnostiquée tôt et prise en charge de façon appropriée, elle est le plus souvent réversible.

L'administration sous-cutanée (SC) de Velcade entraîne significativement moins de NP que l'administration IV. En effet, dans l'essai mené par l'Intergroupe francophone du myélome (IFM) comparant l'administration SC à l'administration IV, les patients qui recevaient Velcade par voie SC avaient une incidence de la NP de 38 % alors que ceux qui recevaient la forme IV présentaient une incidence de 53 %, tous grades confondus. Seulement 6 % des patients ayant reçu Velcade par voie SC ont présenté une NP de grade 3 ou 4 (sur une échelle où 1 constitue le grade le plus bas et 4 le grade le plus élevé) contre 16 % chez les patients ayant reçu Velcade par voie IV. L'administration SC de Velcade pourrait également avoir réduit l'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux (nausées, constipation/diarrhée).

Prévention et traitement de la NP

Il vous est fortement recommandé de contacter votre médecin si vous présentez de nouveaux symptômes ou une aggravation des symptômes d'une NP, dans la mesure où une détection précoce et une modification de la dose peuvent prévenir la progression de cette maladie. Le signalement de ces symptômes à votre médecin permet également à celui-ci de procéder aux modifications appropriées de la dose et/ou du schéma d'administration de Velcade.

Vous devez savoir qu'il existe des recommandations très détaillées concernant les modifications de la dose et du schéma d'administration de Velcade (voir les Tableaux 1 et 2). Les principes clés sont les suivants :

- Éviter la progression de la NP, en particulier en cas d'apparition de toute douleur significative (grade 2). Bien que la NP puisse être réversible, elle peut ne pas l'être en totalité. La prévention constitue la meilleure approche. Cela requiert des modifications précoces et proactives des doses et/ou du schéma d'administration.
- Vous devez discuter avec votre médecin de la possibilité de modifier la dose, le schéma mais aussi le mode d'administration de Velcade. Les principaux types de modifications sont les suivants :

1. Réduction de la dose. Elle est réalisée par étapes :

- ▶ dose complète :
1,3 mg/m² de surface corporelle
- ▶ première réduction de la dose :
1,0 mg/m²
- ▶ demi-dose : 0,7 mg/m²

2. Administration hebdomadaire.

Plusieurs études récentes ont montré que l'utilisation hebdomadaire plutôt que bihebdomadaire de Velcade permet de conserver totalement l'efficacité du médicament (avec certaines des grandes associations utilisées aujourd'hui) tout en réduisant significativement le risque de neuropathie de grade supérieur ou égal à 2.

3. Administration sous-cutanée.

L'administration sous-cutanée de Velcade entraîne significativement moins de NP que l'administration intraveineuse.

Fatigue

La fatigue est un effet indésirable fréquemment associé au traitement par Velcade. Même si la fatigue n'est généralement pas sévère, il est recommandé de faire preuve de prudence si vous utilisez une machine, y compris si vous conduisez un véhicule. Veuillez consulter la publication de l'IMF intitulée *Understanding Fatigue* (Comprendre la fatigue) afin d'obtenir des informations plus détaillées sur cet effet indésirable invalidant et sur sa prise en charge.



Prévention et traitement de la fatigue

La prise en charge de la fatigue peut faire intervenir des traitements de support, tels que déterminés par votre médecin. Les effets de la fatigue peuvent être réduits en maintenant :

- un niveau d'activité modéré ;
- une alimentation saine et un apport hydrique adéquat ;
- un temps de sommeil adéquat avec un repos suffisant ;
- les rendez-vous réguliers avec le médecin ou un autre professionnel de santé.

Nausées

Des nausées peuvent survenir lors de la prise de Velcade et être associées à des vertiges, des sensations de malaise et des syncopes si elles conduisent à une déshydratation. Un traitement médical peut être nécessaire en cas de déshydratation.

Prévention et traitement des nausées

Des précautions doivent être prises afin de prévenir toute déshydratation causée par les vomissements. Vous devez boire une quantité suffisante d'eau et d'autres liquides et consulter un médecin si vous présentez des vertiges, une sensation de malaise ou une syncope. Votre médecin pourra vous administrer des traitements antiémétiques (qui préviennent les vomissements) ou vous réhydrater par voie intraveineuse si nécessaire.

Diarrhée

Une diarrhée peut apparaître lors de la prise de Velcade. Des vertiges, des sensations de malaise et des syncopes peuvent survenir en raison de la déshydratation causée par une diarrhée importante ou persistante.

Prévention et traitement de la diarrhée

Des précautions doivent être prises afin de prévenir toute déshydratation causée par une diarrhée importante ou persistante. Vous devez maintenir un niveau d'hydratation adéquat en buvant une quantité suffisante d'eau et consulter un médecin si vous présentez des vertiges, une sensation de malaise ou une syncope. Votre médecin pourra vous administrer des médicaments destinés à lutter contre la diarrhée ou vous réhydrater par voie intraveineuse si nécessaire.

Diminution du nombre de plaquettes

Les patients atteints d'un myélome et prenant Velcade présentent souvent une pathologie appelée « thrombocytopenie », à savoir une diminution du nombre de **plaquettes** dans le sang. Les plaquettes contribuent à la coagulation du sang. Un nombre réduit de plaquettes peut entraîner des ecchymoses, des saignements et une cicatrisation plus lente. Le nombre de plaquettes diminue avec le traitement mais devrait, après l'intervalle nécessaire entre les doses, revenir à sa valeur initiale au début du cycle suivant.



Prévention et traitement de la diminution du nombre de plaquettes

Si vous souffrez d'ecchymoses ou de saignements excessifs, informez-en votre médecin. Ce dernier pourra, s'il le juge utile, recommander des transfusions de plaquettes pour remédier à cela.

Pression artérielle basse (hypotension)

Une chute de la pression artérielle peut se produire après l'administration de Velcade. Si vous avez des antécédents de syncope ou d'hypotension ou si vous prenez des médicaments pouvant entraîner une hypotension (tel qu'un antihypertenseur, c'est-à-dire un médicament destiné à traiter l'hypertension), il est important que vous en informiez votre médecin avant de recevoir Velcade. Les vertiges, en particulier lorsqu'ils surviennent quand vous vous asseyez ou vous levez rapidement, peuvent être un signe d'hypotension.

Prévention et traitement de l'hypotension

Vous devez consulter un médecin si vous présentez des vertiges, une sensation de malaise ou une syncope. Il est recommandé de faire preuve de prudence lors de l'utilisation de machines et de la conduite de véhicules. Vous devez prendre des précautions afin de prévenir toute déshydratation (par exemple boire beaucoup d'eau) et votre médecin peut vous administrer un médicament destiné à traiter l'hypotension. Il est aussi important d'informer votre médecin de tout traitement supplémentaire que vous pourriez prendre, en particulier pour traiter l'hypertension (pression artérielle trop élevée).

Autres effets indésirables de Velcade

D'autres effets indésirables sont possibles avec Velcade et comprennent des maux de tête, des insomnies, des éruptions cutanées occasionnelles, de la fièvre, de la toux, des douleurs dans le dos ou des crampes musculaires. Il a été démontré que Velcade augmente l'incidence du zona, une éruption prurigineuse et douloureuse localisée généralement sur un côté du corps. Les patients atteints d'un myélome présentent un risque plus important de développer un zona, car le myélome altère la réponse immunitaire. Vous devez discuter avec votre médecin de la possibilité de prendre un médicament antiviral afin de réduire le risque que vous développiez cette maladie. Pensez également à informer votre médecin ou tout professionnel de santé faisant partie de l'équipe responsable de votre prise en charge de toute modification de votre état de santé.

Une réduction de la dose de Velcade modifiera-t-elle l'efficacité du traitement ?

Il est important de parler ouvertement avec votre médecin ou votre professionnel de santé et de vous rendre régulièrement aux consultations pour maintenir votre schéma de traitement par Velcade. Votre médecin peut choisir de réduire votre dose de Velcade dans le cadre d'un effort global de prise en charge d'un effet indésirable particulier que vous présentez. La dose initiale recommandée de Velcade est de 1,3 mg/m². Cependant, il a été démontré qu'une dose plus faible de 1,0 mg/m², qui correspond au premier

niveau de réduction de dose que votre médecin est susceptible d'essayer, est également active contre le myélome. Dans une petite étude qui portait sur ces deux doses, aucune différence n'a été retrouvée en matière d'efficacité. Il est également possible que votre médecin choisisse de ne pas réaliser une injection de Velcade prévue afin de réduire la gravité d'un effet indésirable avant de poursuivre le traitement.

Des études ont montré que l'administration de Velcade selon un schéma hebdomadaire et en association avec d'autres agents antimyéломateux permettait d'obtenir une réduction des effets secondaires et notamment des neuropathies périphériques, et ce sans diminution significative de l'efficacité du traitement.

Conclusion

Alors que le diagnostic d'un cancer est un événement que vous ne pouvez pas contrôler, l'acquisition de connaissances permettant d'améliorer vos interactions avec vos médecins et infirmières est un élément que vous pouvez maîtriser et qui aura un impact significatif sur votre état tout au long de l'évolution de la maladie.



Ce livret n'a pas vocation à se substituer aux conseils de vos médecins et infirmières, lesquels sont les plus compétents pour répondre à vos questions relatives à votre plan de prise en charge spécifique. L'IMF entend uniquement vous fournir des informations qui vous guideront dans les discussions avec votre équipe soignante. Afin de garantir un traitement efficace et une bonne qualité de vie, vous devez jouer un rôle actif dans vos propres soins.

Nous vous encourageons à visiter le site myeloma.org afin d'obtenir des informations actualisées concernant le myélome, et à contacter l'InfoLine de l'IMF en cas de questions et d'inquiétudes relatives au myélome. L'InfoLine de l'IMF fournit systématiquement les meilleures informations relatives au myélome, et ce de manière bienveillante et compatissante. Les spécialistes de l'InfoLine de l'IMF sont joignables par courrier électronique à l'adresse InfoLine@myeloma.org, ou par téléphone au +1-800-452-2873 ou au +1-818-487-7455.

Termes et définitions

Autocrine : se réfère au processus selon lequel un facteur de croissance est à la fois produit par une cellule (telle qu'une cellule myélomateuse) et peut aussi stimuler la croissance des cellules myélomateuses en créant une boucle autocrine positive. De manière similaire, dans une boucle paracrine, les facteurs de croissance produits par le microenvironnement du myélome peuvent stimuler le myélome. Les cellules myélomateuses stimulées produisent des facteurs qui à leur tour peuvent stimuler les cellules du microenvironnement.

Cellule : unité de base de tout organisme vivant. Des millions de cellules microscopiques forment chaque organe et chaque tissu de l'organisme.

Essai clinique : étude portant sur la recherche de nouveaux traitements et impliquant des patients. Chaque étude est conçue pour trouver de meilleurs moyens de prévenir, détecter, diagnostiquer ou traiter le cancer et répondre aux questions scientifiques.

- **Groupe témoin** : groupe de patients (bras) inclus dans un essai clinique randomisé, auquel on administre le traitement standard
- **Critère d'évaluation** : but de l'essai, c'est-à-dire ce qu'un essai clinique tente de mesurer ou de découvrir. En général, les critères d'évaluation englobent la mesure de la toxicité, le taux de réponse, et le taux de survie.
- **Groupe expérimental** : groupe de patients (bras) inclus dans un essai randomisé, auquel on administre le nouveau traitement.
- **Essai clinique randomisé** : étude de recherche dans laquelle les sujets sont répartis de manière aléatoire pour recevoir un traitement particulier.
- **Essai clinique de phase I** : essai clinique conçu pour déterminer la dose maximale tolérée (DMT) pour un nouveau médicament ou une nouvelle combinaison de médicaments. Il s'agit, en général, du premier essai d'un nouveau traitement chez l'homme, bien que dans les essais cliniques de phase I concernant des traitements de combinaisons chaque médicament peut déjà avoir été testé avec succès. Les patients inclus dans les essais cliniques de phase I doivent être atteints d'un cancer avancé, réfractaire à tout traitement standard. Dans un

essai clinique de phase I typique, des groupes successifs (« cohortes ») de 3 à 6 patients reçoivent le traitement. Chaque patient d'une cohorte reçoit la même dose. Généralement, la première cohorte reçoit une dose très faible et la dose est augmentée dans chaque cohorte suivante, jusqu'à ce qu'un nombre déterminé de patients expérimente la dose limitante toxique (DLT). La dose utilisée pour la cohorte précédente est alors considérée comme la dose maximale tolérée (DMT). Cette dose est ensuite utilisée dans un essai clinique de phase II.

- **Essai clinique de phase II** : essai clinique conçu pour déterminer le taux de réponse d'une nouvelle thérapie ayant déjà été testée lors des essais cliniques de phase I. En général, 14 à 50 patients atteints d'un type de cancer reçoivent le traitement pour établir combien d'entre eux obtiennent une réponse. Les patients doivent généralement être atteints d'un cancer avancé, réfractaire à tout traitement standard. De plus, la maladie des patients doit être quantifiable. Si les résultats d'un essai clinique de phase II sont suffisamment prometteurs, le traitement peut être testé dans un essai clinique de phase III. Si les résultats s'avèrent nettement meilleurs que ceux du traitement standard, il n'est pas indispensable de passer à un essai clinique de phase III. Le traitement peut alors devenir le traitement standard basé que les résultats de l'essai clinique de phase II.
- **Essai clinique de phase III** : essai clinique conçu pour comparer deux ou plusieurs traitements pour un type et un stade de cancer donnés.

Le critère d'évaluation d'un essai clinique de phase III est généralement la survie ou la survie sans maladie. Les essais cliniques de phase III sont généralement randomisés, c'est-à-dire que les patients ne choisissent pas le traitement qu'ils reçoivent. Un essai clinique de phase III typique peut inclure de 50 à plusieurs milliers de patients. Certains essais cliniques de phase III comparent un nouveau traitement, qui a donné de bons résultats dans les essais cliniques de phase II, avec un traitement standard plus ancien, qui a fait ses preuves. D'autres essais cliniques de phase III comparent des traitements déjà utilisés couramment. Certains traitements donnés lors d'essais cliniques de phase III peuvent être disponibles en dehors du cadre de l'essai clinique.

Conditionnement : protocole thérapeutique appliqué à un patient pour détruire les cellules cancéreuses avant une greffe de cellules souches. Le protocole de conditionnement le plus fréquent appliqué aux patients atteints de myélome consiste à administrer 200 mg de melphalan par mètre carré de masse corporelle.

Thrombose veineuse profonde (TVP) : affection survenant lorsqu'un caillot sanguin (thrombus) se forme dans une ou plusieurs veines profondes dans le corps, généralement dans les jambes. La thrombose veineuse profonde peut provoquer des douleurs dans les jambes ou un gonflement, mais elle peut également se produire sans aucun symptôme.

Enzyme : type de protéine qui entraîne des réactions chimiques touchant d'autres substances sans subir de modifications dans ce processus.

Effets secondaires gastro-intestinaux : effets secondaires d'un médicament affectant l'appareil digestif, tels que nausées, vomissements, diarrhées et constipation.

Immunomodulateur (IMiD)® : médicament qui affecte, améliore ou inhibe le système immunitaire.

Traitement d'induction : traitement initial utilisé pour parvenir à la rémission d'un patient dont le myélome vient d'être diagnostiqué.

Traitement d'entretien : médicaments administrés aux patients en rémission pour retarder ou prévenir une rechute.

Myélome multiple : cancer provenant des plasmocytes dans la moelle osseuse. Les plasmocytes cancéreux sont appelés cellules myélomateuses.

Survie globale (SG) : pour un groupe de personnes souffrant d'un cancer, ce terme désigne les chances de rester en vie. Il désigne le nombre médian de personnes susceptibles d'être encore en vie après une durée déterminée au sein du groupe. De façon générale, la SG représente le taux de guérison. La SG est fréquemment employée pour mesurer l'efficacité du traitement lors d'essais cliniques.

Neuropathie périphérique (NP) : engourdissements, picotements et/ou douleurs dans les mains, les pieds, les jambes, et/ou les bras.

Plasmocyte : leucocyte particulier produisant des anticorps (immunoglobulines). Le myélome est un cancer des plasmocytes. Les plasmocytes malins sont appelés cellules myélomateuses. Dans le cas du myélome, les plasmocytes malins produisent de grandes quantités d'anticorps anormaux n'ayant pas la capacité de combattre

l'infection. Ces anticorps anormaux sont la protéine monoclonale, ou protéine M, qui fonctionne comme un marqueur de la tumeur dans le myélome. Les plasmocytes produisent également d'autres substances chimiques pouvant provoquer des atteintes organiques ou tissulaires : anémie, atteinte rénale, lésions nerveuses.

Plaquette : un des trois principaux éléments du sang, les autres étant les hématies (globules rouges) et les leucocytes (globules blancs). Les plaquettes rebouchent les fissures dans la paroi des vaisseaux et libèrent des substances qui stimulent la coagulation sanguine. Les plaquettes constituent le principal outil de défense contre les saignements. Également appelées thrombocytes.

Survie sans progression (SSP) : Survie améliorée d'un patient, pouvant être attribuée directement au traitement donné pour le myélome. Période durant laquelle le patient survit et le myélome ne progresse pas ou ne récidive pas.

Protéasome : un groupe mixte (ou un complexe) d'enzymes détruisant les protéines endommagées ou indésirables et les protéines intactes qui nécessitent d'être dégradées dans la cellule. Ce renouvellement ou « recyclage » des protéines est important pour maintenir l'équilibre à l'intérieur de la cellule et permet la régulation de plusieurs fonctions dont la croissance cellulaire.

Inhibiteur du protéasome : tout médicament interférant avec la fonction normale du protéasome, un complexe d'enzymes responsable de la dégradation et du « recyclage » des protéines indésirables dans les cellules saines et dans les cellules cancéreuses.

Protéine : substance composée d'acides aminés. Les protéines sont des éléments essentiels à tous les organismes vivants, particulièrement en tant que composants structurels des tissus de l'organisme comme les muscles, les cheveux, les poils, le collagène, etc., et en tant qu'enzymes et anticorps.

Embolie pulmonaire (EP) : affection se produisant lorsqu'un caillot sanguin présent dans une veine (thrombose veineuse profonde, ou TVP) se détache, migre dans le sang et se loge dans un poumon, bloquant ainsi le flux sanguin.

Réfractaire : s'applique à une maladie ne répondant plus aux traitements standard.

Rechute : réapparition des signes et des symptômes d'une maladie après une période d'amélioration.

Récidivant ou réfractaire : les patients souffrant d'un myélome récidivant ont été traités et ont présenté des signes et des symptômes de myélome au moins 60 jours après la fin du traitement. Les patients souffrant d'un myélome réfractaire ont vu leur maladie progresser soit pendant le traitement, soit au cours des 60 jours suivant le traitement. La plupart des essais cliniques portant sur le myélome avancé sont destinés aux patients présentant un myélome récidivant et/ou réfractaire.

Rémission ou réponse : disparition complète ou partielle des signes et des symptômes du cancer. Rémission et réponse sont des termes interchangeables.

• **Réponse complète stringente (RCs) :** RC (telle que définie ci-dessous) associée à un ratio CLL normal et à l'absence de cellules clonales dans la moelle osseuse établie par immunohistochimie ou immunofluorescence.

- **Rémission complète (RC)** : immunofixation négative dans le sérum et l'urine, et disparition de tout plasmocytome des tissus mous, et ≤ 5 % de plasmocytes dans la moelle osseuse. La rémission complète n'est pas synonyme de guérison.
- **Très bonne rémission partielle (TBRP)** : état un peu moins favorable que la RC. protéines M sérique et urinaire détectables par immunofixation (mais pas par électrophorèse) ; ou réduction d'au moins 90% de la protéine M sérique, et protéine M urinaire < 100 mg par 24 h.
- **Rémission partielle (RP)** : taux de réponse impliquant une réduction d'au moins 50 % de la protéine M, et réduction de la protéine M urinaire par 24 h d'au moins 90 % (ou à moins de 200 mg par 24 h).

Effet secondaire : effet non désiré entraîné par un médicament.

Transplantation (ou greffe) : il existe différents types de transplantation.

- **Greffe de moelle osseuse** : processus consistant à prélever des cellules souches dans la moelle osseuse et à les injecter dans l'organisme d'un patient. On utilise moins ce terme aujourd'hui en ce qui concerne le myélome, puisque les cellules souches sont désormais prélevées dans le sang périphérique ou dans le sang circulant.
- **Greffe de cellules souches du sang périphérique** : les médecins prélèvent des cellules souches saines dans le système circulatoire sanguin du patient (et non dans la moelle osseuse) et les stockent avant que le patient reçoive une chimiothérapie intensive pour détruire les cellules cancéreuses. Les cellules souches sont ensuite réinjectées dans le corps du patient où elles peuvent produire de nouvelles cellules sanguines pour remplacer les cellules détruites par le traitement.

- **Allogénique** : injection de moelle osseuse ou de cellules souches d'un individu (donneur) à un autre (receveur). Un patient reçoit la moelle osseuse ou les cellules souches d'un donneur compatible, bien que génétiquement non identique.
- **Autologue** : procédure dans laquelle les cellules souches sont prélevées dans le sang d'un patient puis sont réintroduites dans le corps du patient suite à un traitement intensif.
- **Greffes de donneur non apparenté compatible (MUD, Matched unrelated donor transplant)** : fait référence aux procédures de greffe de cellules souches dans lesquelles les cellules souches sont génétiquement compatibles avec le patient mais ne proviennent pas d'un membre de sa famille. Il n'est pas recommandé de suivre cette procédure pour les patients atteints de myélome car elle comporte un taux de mortalité élevé inacceptable.
- **Syngénique** : injection de moelle osseuse ou de cellules souches d'un jumeau génétiquement identique à l'autre.
- **Greffe de sang de cordon ombilical** : greffe dans laquelle les cellules souches sont obtenues à partir du cordon ombilical d'un nouveau-né. Ces cellules sont congelées puis stockées dans une banque de sang de cordon ombilical.

Thrombose veineuse (TV) : affection englobant une thrombose veineuse profonde (TVP) et une embolie pulmonaire (EP). Près de deux tiers des thromboses veineuses résultent d'une hospitalisation. Les facteurs de risque comprennent l'infection, l'âge supérieur à 75 ans, le cancer et les antécédents de TV. Voir « **Thrombose veineuse profonde (TVP)** » et « **Embolie pulmonaire (EP)** ».

10 STEPS TO BETTER CARE®

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

L'un des aspects les plus complexes, après l'annonce du diagnostic de myélome multiple (MM), est de découvrir et de comprendre cette maladie peu familière et assez compliquée. Du diagnostic à la survie à long terme, les 10 Steps to Better Care® (10 étapes pour de meilleurs soins) vont vous accompagner dans ce cheminement à travers le myélome multiple (MM) :

1. Comprendre la situation à laquelle vous faites face. Obtenir le bon diagnostic.
2. Les tests qu'il vous faut subir.
3. Options de traitement initial.
4. Traitement de support et comment en bénéficier.
5. Greffe : en avez-vous besoin ?
6. Évaluation de la réponse : le traitement est-il efficace ?
7. Consolidation et/ou entretien.
8. Sur la trace du myélome : surveillance sans mystère.
9. Rechute : faut-il changer le traitement ?
10. Nouveaux essais cliniques : comment y avoir accès.

Visitez le site 10steps.myeloma.org pour avoir une meilleure compréhension de la maladie et du diagnostic et découvrez, au fil des étapes décrites, les tests, les traitements et les soins de soutien les mieux adaptés ainsi que les essais cliniques actuellement disponibles.

L'International Myeloma Foundation (IMF) vous incite vivement, comme toujours, à discuter en détail de toute question ou préoccupation médicale avec votre médecin. L'IMF est là pour vous apporter les clés permettant de comprendre et de mieux prendre en charge votre myélome multiple. Visitez le site Internet de l'IMF myeloma.org ou composez le numéro de l'IMF +1-818-487-7455, où des spécialistes de l'information formés sont à votre disposition pour répondre à vos questions et préoccupations. L'IMF est là pour vous aider.

