

Comprendre VELCADE® (bortézomib) pour injection

International Myeloma Foundation
12650 Riverside Drive, Suite 206
North Hollywood, CA 91607 USA

Téléphone :

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

1 818 487-7455

Télécopie :

1 818 487-7454

TheIMF@myeloma.org

www.myeloma.org



Table des matières

Introduction	5
Qu'est-ce que le myélome multiple?	5
Qu'est-ce que VELCADE® et comment agit-il?	8
Quels sont les effets secondaires possibles de VELCADE®?	14
Comment administrer-on VELCADE®?	21
Au sujet de l'IMF	23
Glossaire	25



Introduction

Ce livret vous a été remis afin que vous puissiez mieux connaître un nouveau médicament appelé VELCADE® (bortézomib). Après avoir lu ce livret, vous devriez savoir :

- ce qu'est VELCADE®
- comment VELCADE® agit
- quels sont les **effets secondaires*** possibles de VELCADE®
- comment administrer VELCADE®

Ce livret est destiné à vous donner uniquement des renseignements généraux. Il n'a pas pour objectif de remplacer les conseils de votre médecin ou de votre infirmière. Ces derniers sont en mesure de répondre aux questions relatives à votre plan de traitement personnel.

QU'EST-CE QUE LE MYÉLOME MULTIPLE?

Le **myélome multiple** (appelé également myélome ou myélome plasmocytaire) est une affection maligne des **plasmocytes** de la **moelle osseuse**. Il s'agit donc d'une hémopathie maligne, proche des leucémies. Les plasmocytes malins, connus également sous le nom de **cellules** myélomateuses, s'accumulent dans la moelle osseuse mais, à l'inverse de la leucémie, ne migrent que rarement dans la circulation sanguine. Les caractéristiques principales du myélome résultent de l'accumulation de cellules myélomateuses dans la moelle osseuse, provoquant les phénomènes suivants :

* Les mots en **gras** sont définis dans le glossaire à la fin du livret.

- Perturbation de la fonction physiologique de la moelle osseuse, se traduisant le plus fréquemment par une **anémie** (un taux faible de **globules rouges** dans le sang) mais aussi éventuellement par une réduction du nombre de **globules blancs** et de **plaquettes**
- Lésions au niveau de l'os environnant
- Libération par les cellules malignes d'une **protéine monoclonale (protéine M)** dans la circulation sanguine
- Inhibition de la fonction immunitaire se traduisant par une baisse des taux d'immunoglobulines normales et une susceptibilité accrue aux infections

Les cellules myélomateuses peuvent également proliférer pour former des tumeurs localisées appelées **plasmocytomes**. Ces plasmocytomes peuvent être uniques ou multiples, et se confiner à la moelle osseuse et à l'os (médullaires) ou se développer en dehors de l'os aux dépens des tissus mous. Dans ce dernier cas, on parle alors de plasmocytomes extramédullaires. Lorsqu'il y a de multiples plasmocytomes intra ou extra osseux, on parle également de myélome multiple.

Une fois établi le diagnostic de myélome multiple, il est important pour le médecin de déterminer le stade de la maladie. L'identification du stade de la maladie permettra de savoir quelles parties de l'organisme sont affectées et aidera le médecin à décider de la

meilleure option thérapeutique possible. Les différents stades du myélome multiple sont les suivants :

Stade I (masse tumorale faible).

Il y a peu de cellules tumorales disséminées à travers l'organisme. Sur les clichés radiographiques, la structure osseuse semble normale ou quasi normale. Le nombre de globules rouges et la quantité de calcium dans le sang sont normaux ou proches des valeurs normales et le taux de protéine M est très faible.

Stade II (masse tumorale intermédiaire).

Stade intermédiaire entre le stade I et III. Un nombre modéré de cellules tumorales se sont disséminées à travers l'organisme.

Stade III (masse tumorale importante).

Un grand nombre de cellules cancéreuses se sont disséminées à travers l'organisme. On observe un ou plusieurs des phénomènes suivants :

- Anémie
- Taux élevé de calcium dans le sang
- Plus de trois localisations avec des lésions ostéolytiques avancées
- Taux élevé de protéine M dans le sang ou l'urine

Il est important de comprendre que, bien que le myélome multiple soit une affection maligne grave, c'est une maladie que l'on peut traiter; beaucoup de patients connaissent des épisodes de réponses, de rechutes

et de rémissions. De plus, la survie moyenne à cinq ans des patients atteints de myélome multiple pourrait être prolongée grâce aux nouvelles options thérapeutiques.

Une fois le diagnostic établi, plusieurs options sont disponibles pour le traitement initial, également appelé traitement de première ligne. Pour les candidats éventuels à une chimiothérapie à haute dose avec greffe de moelle osseuse, on recommande souvent un protocole appelé VAD (appelé ainsi d'après le nom des médicaments utilisés : vincristine, doxorubicine [adriamycine] et dexaméthasone). La dexaméthasone seule ou en association avec d'autres médicaments peut également être considérée. L'association de melphalan, un **agent alkylant**, avec de la prednisonne constitue un traitement oral simple qui est l'option standard pour les patients chez qui l'administration de melphalan intraveineux à haute dose suivie de greffe n'est pas envisagée. Au moment de la rechute, si le protocole VAD et/ou les agents alkylants comme le melphalan ou le cytoxan ne sont pas efficaces, il est souvent nécessaire de recourir à de nouveaux agents pour obtenir à nouveau une réponse. VELCADE® est un nouvel agent important à considérer dans ce contexte.

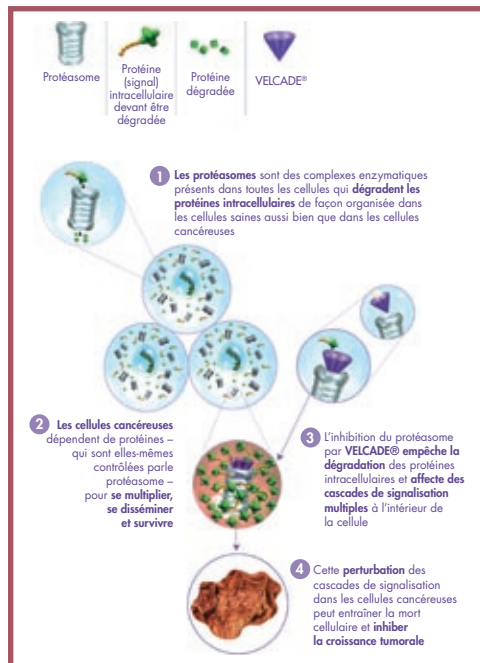
QU'EST-CE QUE VELCADE® ET COMMENT AGIT-IL?

VELCADE® est le premier agent d'une nouvelle classe de médicaments appelés **inhibiteurs du protéasome**. Comme c'est un nouveau type de médicament, VELCADE®

représente une nouvelle option thérapeutique pour les patients qui ont rechuté avec d'autres traitements standard.

VELCADE® agit en inhibant les complexes **enzymatiques** appelés **protéasomes**. Les cellules normales de même que les cellules tumorales contiennent des protéasomes qui dégradent les protéines endommagées ou indésirables en composants plus petits. Les protéasomes sont aussi responsables de la dégradation physiologique de protéines intactes au sein de la cellule, processus qui est nécessaire pour le contrôle d'un grand

Mécanisme d'action de VELCADE®



nombre de fonctions cellulaires importantes. Ces petits composants sont alors utilisés pour créer de nouvelles protéines nécessaires à la cellule. Les protéasomes peuvent être considérés comme des éléments essentiels du « recyclage » des protéines de la cellule.

Lorsque VELCADE® inhibe les protéasomes, l'équilibre physiologique à l'intérieur de la cellule est perturbé. Cette perturbation entraîne plusieurs effets sur la cellule dont certains sont encore à l'étude. Lorsque les protéasomes sont inhibés au cours d'études de laboratoire, les cellules cancéreuses cessent de se diviser. Elles arrêtent également de produire des substances chimiques destinées à stimuler d'autres cellules cancéreuses. En outre, l'inhibition des protéasomes a entraîné la mort des cellules tumorales. Les cellules cancéreuses semblent être plus sensibles à ces effets que les cellules normales et donc les cellules cancéreuses meurent alors que les cellules normales peuvent récupérer.



Les études cliniques ont étudié les effets du Velcade® sur des patients en traitement de première intention et réfractaires/en rechute.

ÉTUDE MELPHALAN/PREDNISONNE/VELCADE

Cette étude visait des patients récemment diagnostiqués âgés d'au moins 65 ans (l'âge médian de la population étudiée était de 75 ans). Un dosage de 1 ou 1,3 mg/m² de VELCADE® leur a été administré aux jours 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, et 32, suivis par une période de repos de 10 jours, pour un total de 4 cycles de traitement (équivalent à 8 cycles réguliers de VELCADE®). A suivi 5 cycles d'entretien au VELCADE®, administré une fois par semaine à des dosages de 1 ou 1,3 mg/m² suivis d'une période de repos de 13 jours. Les deux séries comprenaient 9 mg/m² de melphalan et 60 mg/m² de prednisonne, administrés les 4 premiers jours de chaque cycle de traitement.

89% des 53 patients a réagi positivement, dont 32% de réponses complètes (RC) et 11% de réponses presque complètes. Comparé aux données précédentes du régime des 6 cycles melphalan/prednisonne (MP), le taux de réponse total a plus que doublé (de 42 à 89%), alors que le rapport réponse complète/réponse presque complète est passé de 3 à 43% avec l'ajout de VELCADE®. Des recherches de trace de maladie résiduelle ont été effectuées sur 12 des 17 patients ayant des réponses complètes. 6 de ces 12 patients ont montré une rémission moléculaire, selon

des critères laboratoires stricts. Au bout de 16 mois, 91% des patients ne montraient plus de progression de la maladie.

ÉTUDE APEX

Une autre étude, dont l'objectif était la mise à jour des résultats d'une étude APEX publiée précédemment a montré que la médiane de survie chez les patients recevant l'agent unique VELCADE® était de 30 mois contre 24 pour ceux recevant de la dexaméthasone à haute dose. Au cours de cette étude, les patients ont reçu du VELCADE® aux jours 1, 4, 8, et 11 suivis d'une période de repos de 10 jours (cycle standard du VELCADE®) pour les 8 cycles de traitement, suivis de 3 cycles VELCADE® d'entretien administrés aux jours 1, 8, 15, et 22 suivis par une période de repos de 13 jours. 135 des 315 patients (soit 43%) ont montré au moins une réponse partielle, et 27 patients ont montré une réponse complète. Ces nouvelles données montrent une amélioration du taux de réponse, de 38% dans les données initiales à 43% avec un suivi plus long. Pour le sous-ensemble des patients soignés au VELCADE® ayant antérieurement suivi une seule thérapie, 51% ont montré au moins une réponse partielle.

Le temps médian de la première réponse avec le VELCADE® est de 6 semaines. Des 135 répondants à l'étude APEX, 66% ont montré une réduction maximale du nombre de protéines monoclonales pendant ou après le cycle 4. Le meilleur taux de réponse survient donc souvent avec un traitement pro-



longé (les patients répondants de cette étude ont suivi une moyenne de 10 cycles).

Le temps de réponse a été amélioré lors de l'étude APEX pour les patients montrant une réduction de 100% du nombre de protéines monoclonales par rapport à ceux montrant une réduction supérieure à 50% mais inférieure à 100%. Les chercheurs qui ont mené cette étude possèdent désormais près de deux ans de données probantes. Ils sont arrivés à la conclusion que les patients montrent un taux de réponse supérieur avec un traitement prolongé au VELCADE®.

ESSAI SUR LE MYÉLOME NON PRÉALABLEMENT TRAITÉ

50 patients atteints de myélome ont participé à une étude clinique visant à étudier le myélome multiple non préalablement traité.

Au moment de l'étude, 50% des patients étaient au stade III de la classification Durie Salmon.

Une dose de 1,3 mg/m² de VELCADE® leur a été administrée aux jours 1, 4, 8, et 11 suivis par une période de repos de 10 jours pour un maximum de 6 cycles. Une dose de 40 mg de dexaméthasone était ajoutée le jour, ou le jour suivant chaque dose de VELCADE® s'il y avait moins d'une réponse partielle après deux cycles, ou moins d'une réponse complète après quatre cycles de traitement.

Cette étude a montré que le VELCADE®, administré seul ou en combinaison avec de la dexaméthasone, représentait un traitement efficace dans les cas de myélome récemment diagnostiqués. Le taux de réponse (avec ou sans dexaméthasone) s'élevait à 90%, le nombre total de réponses complètes et presque complètes s'élevait à 19%. L'étude a également montré que le VELCADE® représentait une véritable option pour le traitement d'induction, que la collecte de cellules souches s'est révélée positives et la prise de greffe rapide. Les effets indésirables étaient prévisibles et contrôlables, les plus fréquents étant la neuropathie (35%, de degré 2 ou 3) et la fatigue (20%, de degré 2 ou 3).

QUELS SONT LES EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES DE VELCADE®?

En règle générale, la plupart des effets secondaires associés à VELCADE® sont gérables et prévisibles. Les effets secondaires les plus

importants sont décrits dans ce livret. Votre médecin ou votre infirmière peut vous donner des renseignements supplémentaires et plus détaillés sur ces effets secondaires ou d'autres effets secondaires possibles.

N'oubliez pas d'informer votre médecin ou votre infirmière de TOUTE modification de votre état de santé.

Neuropathie périphérique

La neuropathie périphérique est une complication sévère au cours de laquelle le traitement affecte les nerfs des mains, des pieds, des jambes et/ou des bras. Les symptômes de la neuropathie périphérique comprennent : engourdissement, picotements ou même douleur au niveau des mains, des pieds, des jambes et/ou des bras. Certains patients peuvent avoir présenté une neuropathie périphérique causée par des traitements antérieurs du myélome multiple. Si vous commencez un traitement par VELCADE® alors que vous souffrez déjà de neuropathie périphérique, il est très important que vous accordiez une attention particulière à votre degré d'inconfort afin de signaler rapidement à votre médecin l'aggravation de votre condition. Lorsque la neuropathie est détectée et prise en charge de manière appropriée, elle est souvent réversible.

Prévention et traitement de la neuropathie périphérique

Il est fortement recommandé que vous contactiez votre médecin si vous ressentez de nouveaux symptômes, ou une aggravation

de ceux-ci, car une détection et une modification posologique précoces peut empêcher la progression de la neuropathie. Le fait d'informer votre médecin permet également de modifier la dose et le schéma posologique de VELCADE®.

Fatigue

La fatigue est un effet secondaire fréquent associé au traitement par VELCADE®. Bien que la fatigue ne soit généralement pas sévère, une attention particulière doit y être portée si vous utilisez des machines lourdes ou si vous devez conduire.

Prévention et traitement de la fatigue

La prise en charge de la fatigue peut inclure des soins de soutien, à la discrétion de votre médecin. Les effets de la fatigue peuvent être minimisés en maintenant :

- Un niveau modéré d'activité
- Un régime alimentaire équilibré et un apport hydrique approprié
- Un sommeil régulier fournissant suffisamment de repos
- Des visites régulières auprès de votre médecin ou professionnel de la santé

Nausées

Des nausées peuvent survenir au cours du traitement par VELCADE® et peuvent être associées à des vertiges, une sensation de tête légère ou même un évanouissement en cas de déshydratation. Un traitement médical peut être nécessaire en cas de déshydratation.

Prévention et traitement des nausées

Des précautions doivent être prises afin d'éviter une déshydratation causée par les vomissements. Vous devez boire une quantité suffisante d'eau ou d'autres boissons et demander un avis médical si vous subissez des vertiges, une sensation de tête légère ou un évanouissement. Votre médecin pourra au besoin vous administrer un antiémétique ou une hydratation intraveineuse.



Diarrhée

Une diarrhée peut survenir au cours du traitement par VELCADE®. Des vertiges, une sensation de tête légère ou un évanouissement peuvent également survenir en raison d'une déshydratation causée par une diarrhée excessive ou persistante.

Prévention et traitement de la diarrhée

Des précautions doivent être prises afin d'éviter une déshydratation causée par une diarrhée excessive ou persistante. Vous devez maintenir un état d'hydratation approprié en buvant une quantité suffisante d'eau et demander un avis médical en cas de vertiges, de sensation de tête légère ou d'évanouissement. Votre médecin pourra au besoin vous administrer un traitement antidiarrhéique ou une hydratation intraveineuse.

Diminution du nombre de plaquettes

Les patients recevant VELCADE® souffrent souvent d'une affection appelée thrombopénie, soit une diminution du taux de plaquettes dans le sang. Les plaquettes aident le sang à coaguler; une baisse du nombre de plaquettes peut entraîner des ecchymoses, des saignements et une cicatrisation plus lente. Le taux de plaquettes diminue avec le traitement mais retrouve sa valeur initiale au moment de commencer le cycle suivant.

Prévention et traitement d'une diminution du taux de plaquettes

Vous devez informer votre médecin si vous présentez de multiples ecchymoses ou un saignement. Le traitement peut inclure des

transfusions de plaquettes, à la discrétion de votre médecin.

Hypotension artérielle

Une baisse de la tension sanguine peut survenir après l'administration de VELCADE®. Si vous avez des antécédents d'évanouissements ou d'hypotension ou si vous prenez des médicaments qui peuvent causer une hypotension (comme un traitement pour l'hypertension), il est important d'en informer votre médecin avant de commencer le traitement par VELCADE®. Des vertiges peuvent être un signe d'hypotension, particulièrement s'ils se produisent après que vous vous êtes redressé rapidement ou après le passage de la position couchée à la position debout.

Prévention et traitement de l'hypotension

Vous devez consulter un médecin si vous subissez des vertiges, une sensation de tête légère ou un évanouissement. La prudence est recommandée si vous utilisez des machines lourdes ou si vous devez conduire. Des précautions doivent être prises pour éviter une déshydratation (par exemple, buvez beaucoup d'eau) et votre médecin peut vous administrer un médicament pour le traitement de votre hypotension. Il est également important d'informer votre médecin de la prise de tout nouveau médicament, particulièrement pour le traitement de l'hypertension.

AUTRES EFFETS SECONDAIRES DE VELCADE®

D'autres effets secondaires peuvent survenir au cours du traitement par VELCADE®,

notamment : céphalées, insomnie, éruptions cutanées occasionnelles, fièvre, toux, douleur dorsale et crampes musculaires. Rappelez-vous d'informer un médecin ou une infirmière de votre équipe de soins de santé de TOUTE modification de votre état de santé.

Est-ce qu'une réduction de la dose de VELCADE® modifiera l'efficacité du traitement?

Il est important de communiquer ouvertement avec votre médecin ou votre professionnel de la santé et d'avoir des consultations régulières afin de bien suivre votre schéma de traitement par VELCADE®. Votre médecin peut décider de diminuer votre dose de VELCADE® dans le cadre d'un plan de traitement global afin de traiter un effet secondaire particulier dont vous souffrez. La dose initiale recommandée de VELCADE® est de 1,3 mg/m². Cependant, l'administration d'une dose plus faible de 1,0 mg/m² (dose de première réduction que votre médecin essaiera probablement) a aussi démontré son activité sur le myélome multiple. Dans une étude de petite envergure examinant l'une et l'autre de ces doses, aucune différence significative n'a été notée au niveau de l'efficacité. Votre médecin peut également choisir de sauter une dose prévue afin de réduire la sévérité d'un effet secondaire avant de poursuivre le traitement.

COMMENT ADMINISTRE-T-ON VELCADE®?

VELCADE® est une poudre lyophilisée (séchée à froid) qui doit être reconstituée avant l'injection. VELCADE® peut être injecté soit dans une veine périphérique soit au moyen d'un cathéter veineux central. VELCADE® s'injecte sur une période courte de 3 à 5 secondes. Comme pour tous les traitements, un médecin ou une infirmière vous surveillera attentivement si vous recevez VELCADE® pour la première fois.

VELCADE® est administré deux fois par semaine pendant deux semaines, suivies d'une période de repos de dix jours. Les patients et leurs médecins choisissent généralement le lundi et le jeudi ou le mardi et le vendredi. Un minimum de 72 heures est nécessaire entre les doses pour que les cellules normales aient la possibilité de se remettre des effets du médicament. Par conséquent, les changements dans le programme d'administration se limitent à retarder l'injection d'un jour plutôt que de rapprocher l'administration suivante.

Au Sujet de l'IMF

« Une personne peut faire la différence, deux peuvent accomplir un miracle. »

Brian D. Novis
Fondateur de l'IMF

Le myélome est un cancer de la moelle osseuse qui attaque et détruit les os; c'est une maladie peu connue, complexe et souvent mal diagnostiquée. Le myélome touche environ 750 000 personnes au monde. Bien qu'il n'existe encore aucune cure connue pour le myélome, les médecins utilisent diverses approches pour aider les patients atteints de myélome à vivre mieux et plus longtemps.

L'International Myeloma Foundation (IMF) a été fondée en 1990 par Brian et Susie Novis, peu de temps après qu'on eut diagnostiqué un myélome chez Brian, alors âgé de 33 ans. Le rêve de Brian était que les futurs patients aient facilement accès à une information médicale et à un soutien moral tout au long de leur combat contre le myélome. Il a créé l'IMF avec trois objectifs : le traitement, l'éducation et la recherche. Il désirait proposer une large gamme de services aux patients, à leurs familles et à leurs amis ainsi qu'aux professionnels de la santé. Brian est mort quatre ans après l'établissement de son diagnostic mais son rêve est toujours vivant. Aujourd'hui, l'IMF compte plus de 135 000 membres dans le monde. L'IMF a été la première des organisations se consacrant uniquement au myélome et reste aujourd'hui la plus importante d'entre elles.

L'IMF offre des programmes et des services pour aider la recherche, le diagnostic, le traitement et la prise en charge du myélome. Avec l'IMF plus aucun patient ne devrait affronter seul son combat contre le myélome.

Nous prenons soin des patients aujourd'hui tout en recherchant une cure pour demain.

Comment l'IMF peut vous aider ?

ÉDUCATION DU PATIENT

L'INFO-PACK

L'info-pack de l'IMF est gratuit et contient une information complète sur le myélome, les différents traitements, la gestion de la maladie et les services offerts par l'IMF. Il contient également le Guide du Patient.

INTERNET

Vous pouvez vous connecter sur www.myeloma.org pour obtenir des informations sur le myélome, l'IMF et les programmes de soutien.

LE FORUM SUR LE MYÉLOME

Vous pouvez rejoindre le groupe de discussion de l'IMF sur www.myeloma.org/listserve.html pour partager vos opinions et votre expérience.

LE JOURNAL DU MYÉLOME <<MYELOMA MINUTE>>

Vous pouvez vous inscrire à la lettre d'information hebdomadaire électronique pour obtenir les dernières informations sur le myélome.

LES SÉMINAIRES

Vous pouvez rencontrer les plus grands experts du traitement du myélome et suivre

le développement des nouvelles thérapies et recherches.

LA MATRICE DU MYÉLOME

Ce document est un guide complet des médicaments en cours de développement, il est disponible sur notre site Internet et en version papier.

LA LETTRE D'INFORMATION <<MYELOMA TODAY>>

Notre lettre d'information trimestrielle est disponible gratuitement sur abonnement.

SOUTIEN

LE SERVICE D'ASSISTANCE EN LIGNE 800-452-CURE (2873)

Numéro sans frais aux États-Unis et au Canada. L'équipe du service d'assistance en ligne de l'IMF est composée de spécialistes qui restent en relation avec les membres de notre commission consultative scientifique.

LES GROUPES DE SOUTIEN

Un réseau mondial de plus de 100 groupes de soutien organise des réunions régulières pour les membres de la communauté. L'IMF organise des sessions annuelles pour les dirigeants des groupes de soutien.

RECHERCHE

BANK ON A CURE®

Cette banque ADN fournit des données génétiques pour le développement de nouveaux médicaments.

LA CLASSIFICATION INTERNATIONALE (INTERNATIONAL STAGING SYSTEM, ISS)

Cette classification pour le myélome favorise la sélection par les médecins du meilleur traitement adapté à chaque patient.

LES BOURSES DE RECHERCHE

L'IMF est un des principaux acteurs de la recherche participative et a déjà obtenu de brillants résultats. Le programme de bourse soutient les chercheurs travaillant sur un large éventail de projets. L'IMF a attiré de nombreux jeunes chercheurs dans le domaine du myélome. Ils sont restés dans ce domaine et recherchent activement des remèdes à cette maladie.

Glossaire

Agent alkylant : Agent qui empêche la croissance et la division de nouvelles cellules tumorales en inhibant leur capacité de réplication de l'ADN.

Anémie : Taux faible de globules rouges dans le sang.

Anticorps : Protéine produite par certains globules blancs de l'organisme qui aide à combattre l'infection.

Cellule : Plus petite unité des organismes vivants. Des millions de cellules microscopiques composent chaque organe de notre corps.

Effet secondaire : Effet causé par un traitement médicamenteux. Ce terme désigne généralement un effet indésirable mais certains effets secondaires peuvent être bénéfiques.

Enzyme : Type de protéine qui entraîne des réactions chimiques dans d'autres substances sans subir elle-même de modifications durant le processus.

Globule blanc : Cellule produite par la moelle osseuse qui aide à combattre l'infection et/ou la maladie.

Globule rouge : Cellule sanguine qui transporte l'oxygène des poumons à travers l'organisme.

Inhibiteur du protéasome : Tout médicament qui interfère avec la fonction physiologique du protéasome.

