

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



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



Comprendre **NINLARO**[®] (ixazomib) gélules



© 2017, International Myeloma Foundation. Tous droits réservés.

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

Ce que vous apprendrez grâce à ce livret	4
Qu'est-ce que Ninlaro ?	4
Comment agit Ninlaro ?	4
Quelle est l'indication relative à l'utilisation de Ninlaro ?	5
De quelle expérience dispose-t-on avec Ninlaro dans le cadre d'essais cliniques ?	5
Quelles sont la posologie et la fréquence des prises du protocole Ninlaro + Revlimid + dexaméthasone ?	6
Instructions importantes concernant la prise de Ninlaro en toute sécurité	7
Quels sont les effets secondaires possibles et comment les prendre en charge ?	8
Accès à Ninlaro et aux autres ressources	13
Conclusion	14
Termes et définitions	14

Ce que vous apprendrez grâce à ce livret

La série de livrets *Understanding (Comprendre)* de l'IMF est conçue pour vous aider à vous familiariser avec les traitements et les mesures de soins de support du **myélome multiple** (ci-après dénommé « myélome » par souci de concision). Les mots en **caractère gras** sont expliqués dans la section « Termes et définitions » à la fin du présent livret et un recueil plus complet, le *Glossary of Myeloma Terms and Definitions* (Glossaire des termes et définitions relatifs au myélome) de l'IMF, est disponible à l'adresse suivante glossary.myeloma.org.

Vous allez vous informer sur le médicament Ninlaro® (connu également sous le **nom générique** ixazomib). Ninlaro est un médicament à prendre par voie orale qui se présente sous la forme d'une gélule, et non un médicament s'administrant par voie intraveineuse dans un établissement de soins ou dans le cabinet d'un médecin.

Du fait que Ninlaro se prend comme un comprimé, c'est à vous qu'incombe la responsabilité de la prise de ce médicament selon les instructions de votre médecin. Il est essentiel que vous lisiez et compreniez les informations contenues dans ce livret ainsi que dans tout autre document que votre équipe soignante pourrait vous fournir.

Ninlaro est approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) américaine pour être utilisé en association avec l'**immunomodulateur** Revlimid® (lénalidomide) et la dexaméthasone (un **corticostéroïde**). Trois autres publications de l'IMF sont par conséquent des compléments utiles de

ce livret. Nous vous recommandons donc de lire les livrets suivants :

- *Understanding Adherence to Oral Cancer Therapy (Comprendre l'observance du traitement oral du cancer)*
- *Understanding Dexamethasone and Other Steroids (Comprendre la dexaméthasone et les autres stéroïdes).*
- *Understanding REVLIMID® (lénalidomide) (Comprendre REVLIMID® (lénalidomide))*

L'IMF met ces livrets à disposition gratuitement ainsi que d'autres livrets de ce type : veuillez consulter le site myeloma.org ou contacter l'IMF.

Qu'est-ce que Ninlaro ?

Ninlaro est un médicament à prendre par voie orale utilisé dans le traitement du myélome. C'est le premier **inhibiteur du protéasome** oral approuvé par la FDA pour traiter le myélome. Les inhibiteurs du protéasome sont une classe de médicaments. Ils sont approuvés en tant que méthode efficace de traitement du myélome depuis 2003. Ninlaro est le troisième inhibiteur du protéasome approuvé pour traiter le myélome.

Comment agit Ninlaro ?

Les **protéasomes**, complexes enzymatiques présents dans le noyau de chaque cellule de l'organisme, y compris les cellules cancéreuses, sont souvent comparés à des broyeurs de déchets protéiniques. Les protéasomes décomposent, ou dégradent, les protéines inutiles ou endommagées 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. Ces petits

éléments de protéines dégradées sont utilisés pour créer de nouvelles protéines nécessaires à la cellule. Les protéasomes sont donc considérés comme essentiels dans le processus de « recyclage » des protéines de la cellule.

Si le protéasome est arrêté ou inhibé, les protéines cellulaires endommagées et inutiles s'accumulent alors dans le **noyau** et le **cytoplasme** de la cellule et entraînent la mort de celle-ci. Les cellules myélomateuses sont particulièrement sensibles à l'inhibition du protéasome (plus que les cellules saines) et par conséquent les inhibiteurs du protéasome constituent un traitement efficace contre le myélome.

Quelle est l'indication relative à l'utilisation de Ninlaro ?

Ninlaro est indiqué en association avec Revlimid® (nom générique lénalidomide) et la dexaméthasone pour les patients atteints d'un myélome ayant bénéficié d'au moins un traitement antérieur. En novembre 2015, Ninlaro a été approuvé par la FDA pour cette indication, sur la base des résultats d'un grand **essai clinique** randomisé de phase III. Ninlaro a été approuvé pour la même indication



par la Commission européenne en novembre 2016, devenant ainsi le premier et seul inhibiteur du protéasome oral approuvé pour une utilisation dans l'Espace économique européen, qui comprend les 28 États membres de l'Union européenne (UE) plus la Norvège, le Liechtenstein et l'Islande.

De quelle expérience dispose-t-on avec Ninlaro dans le cadre d'essais cliniques ?

Ninlaro a été approuvé par la FDA et la Commission européenne sur la base des données de l'étude TOURMALINE, un essai clinique international de phase III comparant l'association Ninlaro + Revlimid + dexaméthasone et l'association **placebo** + Revlimid + dexaméthasone chez 722 patients atteints d'un myélome **récidivant** et/ou **réfractaire** ayant bénéficié d'au moins une ligne de traitement antérieure. Les patients dont le myélome n'avait pas répondu au traitement antérieur par Revlimid ou par inhibiteurs du protéasome n'étaient pas éligibles pour participer à l'étude. Les patients des deux bras, le bras expérimental (comportant Ninlaro) et le bras témoin (dans lequel un placebo se substituait à Ninlaro), ont reçu le traitement jusqu'à la progression de leur myélome ou jusqu'à ce qu'ils ne puissent plus tolérer le traitement.

L'efficacité de Ninlaro a été évaluée par la durée **médiane** de la **survie sans progression (SSP)** dans les deux bras de l'étude. La SSP médiane était de 20,6 mois dans le bras expérimental alors qu'elle était de 14,7 mois dans le bras témoin ; elle a été mesurée à partir du moment où les patients ont été

affectés par randomisation dans l'un ou l'autre des bras de traitement. Le temps médian de réponse au traitement était de 1,1 mois pour le protocole contenant Ninlaro et 1,9 mois pour le protocole contenant le placebo. Le **taux de réponse global (TRG)** était de 78 % dans le bras recevant Ninlaro et de 72 % dans le bras recevant le placebo.

Les patients de l'étude ont reçu un fluidifiant sanguin pour prévenir les caillots sanguins, comme il est recommandé pour tous les patients qui prennent Revlimid et la dexaméthasone. D'autres médicaments ont été administrés selon les besoins, à l'appréciation du médecin, pour améliorer la tolérance des patients aux médicaments. Pour plus d'informations, veuillez lire la section sur les soins de support.

Ninlaro est actuellement à l'étude dans des essais cliniques en association avec plusieurs agents en plus de Revlimid et de la dexaméthasone et pour différents types de la maladie, notamment le **myélome indolent** et le myélome nouvellement diagnostiqué. Il existe plusieurs essais cliniques évaluant Ninlaro en traitement d'entretien chez des patients non greffés ainsi que chez des patients ayant subi une **greffe** autologue ou allogénique. Pour plus d'informations sur ces essais cliniques et sur d'autres essais, veuillez consulter Myeloma Matrix 2.0: *Smart Search* de l'MF sur myeloma.org/matrix.

Quelles sont la posologie et la fréquence des prises du protocole Ninlaro + Revlimid + dexaméthasone ?

Ninlaro est administré en cycles de 4 semaines (28 jours). La dose initiale

recommandée de Ninlaro est de une gélule de 4 mg prise par voie orale les jours 1, 8 et 15 d'un cycle de traitement de 28 jours. Ainsi, une gélule de Ninlaro est prise une fois par semaine pendant les trois premières semaines de chaque cycle de 4 semaines (28 jours). Il n'y a pas de prise de Ninlaro pendant la quatrième semaine de chaque cycle.

Ninlaro existe également en gélules de 3 mg et de 2,3 mg et votre médecin peut réduire la dose de ce médicament en fonction de votre état de santé et des effets secondaires. Si vous souffrez d'un dysfonctionnement hépatique ou rénal modéré ou sévère au moment où vous démarrez le traitement avec Ninlaro, la dose de Ninlaro doit être diminuée. La dose initiale pour les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale modérée à sévère est de 3 mg. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale nécessitant la dialyse, comme Ninlaro n'est pas dialysable, il peut être administré sans tenir compte de la durée de dialyse.

La dose initiale recommandée de Revlimid est de 25 mg pris par voie orale les jours 1 à 21 d'un cycle de traitement de 28 jours.

La dose initiale recommandée de dexaméthasone est de 40 mg pris par voie orale les jours 1, 8, 15 et 22 d'un cycle de traitement de 28 jours.

Si nécessaire, vos doses de Revlimid et de dexaméthasone peuvent être diminuées par votre médecin.

Veillez à bien rapporter tout nouveau problème de santé que vous rencontrez à l'un des membres de votre équipe soignante.

Instructions importantes concernant la prise de Ninlaro en toute sécurité

Veillez lire attentivement les instructions suivantes concernant la sécurité AVANT de prendre Ninlaro :

- Prendre le traitement combiné Ninlaro + Revlimid + dexaméthasone selon les instructions exactes de votre prestataire de soins.
 - Prendre Ninlaro le même jour chaque semaine. Ceci est important pour l'efficacité et la sécurité et vous aidera à établir une routine pour vous rappeler de prendre votre médicament.
 - Prendre Ninlaro à peu près à la même heure de la journée chaque semaine.
 - Prendre Ninlaro au moins 1 heure avant ou au moins 2 heures après un repas (c.-à-d. l'estomac vide).
 - NE PAS prendre Ninlaro et la dexaméthasone au même moment, car la dexaméthasone doit être prise avec des aliments, contrairement à Ninlaro.
 - Conserver les gélules de Ninlaro à température ambiante dans leur emballage d'origine. Ne retirer la gélule de son emballage qu'au moment même de la prendre.
 - Avaler la gélule entière de Ninlaro avec un grand verre d'eau.
 - Ne pas écraser, mâcher ou ouvrir la gélule de Ninlaro.
 - Éviter le contact direct avec le contenu de la gélule de Ninlaro. En cas de contact accidentel de la poudre provenant de l'intérieur de la gélule avec la peau, laver abondamment la zone concernée au savon et à l'eau. En cas de contact avec les yeux, laver abondamment les yeux à l'eau.
- En cas d'oubli ou de retard dans la prise de la dose de Ninlaro, prendre la dose uniquement si la suivante est programmée au minimum 3 jours (72 heures) plus tard. NE PAS prendre une dose de Ninlaro oubliée si la dose suivante est programmée moins de 3 jours (72 heures) plus tard.
 - En cas de vomissements après la prise d'une dose de Ninlaro, NE PAS reprendre de dose. Prendre simplement la dose suivante de Ninlaro le jour programmé suivant, à l'heure habituelle.
 - En cas de prise de Ninlaro supérieure à la dose prescrite par votre prestataire de soins, appeler immédiatement votre prestataire ou vous rendre dans le service d'urgence de l'hôpital le plus proche.
 - Informer votre médecin de tous les médicaments et suppléments que vous prenez, avant d'avaler votre première dose de Ninlaro.
 - Informer votre médecin de tous vos problèmes médicaux. Des précautions particulières doivent être prises par rapport à votre dosage si vous souffrez de problèmes hépatiques ou rénaux ou de diabète.
 - Prévenir votre médecin si vous êtes enceinte ou envisagez une grossesse. Vous ne devez pas tomber enceinte sous traitement par Ninlaro car cela pourrait être dangereux pour l'enfant à naître.
 - Prévenir votre médecin si vous allaitez ou envisagez l'allaitement lorsque vous êtes sous traitement par Ninlaro. Vous ne devez pas allaiter sous traitement par Ninlaro.

Quels sont les effets secondaires possibles et comment les prendre en charge ?

Durant les essais cliniques sont soigneusement consignés tous les effets secondaires liés au médicament et tous les effets secondaires susceptibles d'être liés au médicament qui apparaissent. Tous les effets secondaires survenus chez les patients des deux bras de l'essai clinique TOURMALINE ont été enregistrés pour évaluation avant l'approbation du protocole combinant Ninlaro avec Revlimid et la dexaméthasone. Les effets secondaires indiqués ci-après sont les plus fréquemment survenus chez les patients enrôlés dans l'essai TOURMALINE, mais d'autres effets secondaires moins fréquents se sont également produits. En outre, des effets secondaires graves hors des essais cliniques ont été rapportés aux organismes de réglementation. Si vous êtes un patient aux États-Unis, vous et/ou votre médecin devez communiquer les effets secondaires à la FDA sur le site fda.gov ou par téléphone au +1 800-332-1088.



En plus des effets secondaires les plus courants listés ci-après, des douleurs dans le dos sous traitement par Ninlaro sont également fréquentes. Vous devez signaler rapidement à vos prestataires de soins tout changement dans votre état de santé lorsque vous êtes sous traitement Ninlaro + Revlimid + dexaméthasone. Certains effets secondaires peuvent menacer votre pronostic vital s'ils ne sont pas rapidement et efficacement pris en charge.

Thrombopénie (faible taux de plaquettes)

La thrombopénie correspond à une diminution du taux de plaquettes dans le sang. Les plaquettes contribuent à la coagulation du sang. La diminution du nombre de plaquettes peut entraîner des ecchymoses, des saignements et une cicatrisation plus lente. Ninlaro et Revlimid peuvent tous deux causer une baisse de la numération plaquettaire. Sous traitement par Ninlaro + Revlimid + dexaméthasone, la numération plaquettaire atteint son niveau le plus bas les jours 14 à 21 de chaque cycle de 28 jours, mais retrouve généralement le niveau de référence au début du cycle suivant. (C'est la raison pour laquelle aucune dose de Ninlaro n'est prise pendant la semaine quatre de chaque cycle). Dans l'essai clinique TOURMALINE, 78 % des patients du bras recevant Ninlaro et 54 % des patients du bras recevant le placebo ont présenté une thrombopénie, dont certains cas étaient suffisamment sévères pour mettre en jeu le pronostic vital.

Prévention et traitement de la thrombotopénie

Votre médecin doit surveiller votre formule sanguine complète (FSC) tout au long de votre traitement par

Ninlaro + Revlimid + dexaméthasone. Vous devez informer les membres de votre équipe soignante si vous présentez des ecchymoses ou des saignements excessifs. La prise en charge de la thrombopénie peut consister à suspendre le traitement par Ninlaro et Revlimid jusqu'au rétablissement de votre taux de plaquettes puis de diminuer vos doses de Ninlaro et de Revlimid. Certains patients présentant un faible taux de plaquettes persistant peuvent avoir besoin de transfusions plaquettaires.

Diarrhée

Dans l'essai TOURMALINE, 42 % des patients du bras recevant Ninlaro + Revlimid + dexaméthasone et 36 % des patients du bras recevant le placebo (Revlimid + dexaméthasone sans Ninlaro) ont présenté une diarrhée. Même si aucun patient de l'essai n'a présenté de diarrhée mettant en jeu le pronostic vital, 6 % des cas dans le bras recevant Ninlaro et 2 % des cas dans le bras recevant le placebo étaient sévères.

Prévention et traitement de la diarrhée

Des médicaments anti-diarrhéiques tels que lomodium® (loperamide) aident à lutter contre la diarrhée. Si vous présentez une diarrhée, prenez des précautions pour prévenir la déshydratation en buvant une quantité suffisante d'eau et appelez le cabinet du médecin ou l'établissement de santé qui suit votre traitement. Votre médecin doit surveiller votre taux d'électrolytes (le potassium en particulier) et corriger les anomalies électrolytiques en cas de détection. Appelez immédiatement un médecin si vous présentez des vertiges, une sensation de malaise ou une perte de connaissance. Votre médecin peut suspendre ou réduire vos doses de

Ninlaro et de Revlimid, vous administrer un anti-diarrhéique ou vous réhydrater par voie intraveineuse si nécessaire.

Constipation

La prévention est la clef de la prise en charge de la constipation, qui est définie comme le fait d'avoir moins de trois selles par semaine. La constipation chronique est définie comme des selles peu fréquentes ou des difficultés lors du passage des selles qui persistent pendant plusieurs semaines ou plus.

Dans l'essai TOURMALINE, 34 % des patients du bras recevant Ninlaro et 25 % des patients du bras recevant le placebo ont présenté une constipation, cependant moins de 1 % des cas apparus dans chaque bras ont été considérés comme graves. La constipation va souvent de pair avec la diarrhée, avec des patients chez lesquels alternent ces deux situations inconfortables. Discutez avec vos prestataires de soins des stratégies permettant de réguler votre transit intestinal.

Prévention et traitement de la constipation

Plusieurs stratégies peuvent contribuer à soulager la constipation :

- Boire au moins 8 verres d'environ 250 ml par jour.
- Consommer chaque matin une grande quantité de fibres alimentaires, telles que du jus de pruneau, du jus de pomme ou du son.
- Faire un peu d'exercice chaque jour, même si ce n'est que marcher. Bouger augmente le péristaltisme, c'est-à-dire les contractions rythmiques qui font progresser les aliments à travers le système digestif.

- Signaler ce problème à un membre de l'équipe soignante, qui pourra vous recommander un émoullient fécal ou un laxatif.

Nausées et vomissements

Des nausées ont affecté 26 % des patients du bras recevant Ninlaro et 21 % des patients du bras recevant le placebo dans l'essai TOURMALINE, et des vomissements se sont produits respectivement chez 22 % et 11 % des patients. Aucun de ces épisodes n'a constitué un risque vital.

Prévention et traitement des nausées

Une prémédication permettant d'éviter les nausées et les vomissements doit vous être prescrite avant la prise de chaque dose de Ninlaro. 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 perte de connaissance. Votre médecin pourra vous administrer des traitements antiémétiques (qui préviennent les vomissements) ou vous réhydrater par voie intraveineuse si nécessaire.

Neuropathie périphérique

La neuropathie périphérique (NP) est 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, des crampes, des brûlures ou des douleurs dans les mains, les pieds, les jambes et/ou les bras. Certains patients peuvent avoir déjà présenté une NP due aux effets du myélome lui-même et/ou aux traitements antérieurs contre le

myélome. Si vous commencez à prendre Ninlaro et présentez une NP préexistante, il est très important que vous prêtiez une attention particulière à toute augmentation du degré de gêne que vous ressentez. Signalez immédiatement à votre médecin toute aggravation de votre état de santé. Si votre neuropathie est détectée et prise en charge de manière adéquate, elle ne devrait pas empirer. Si ces signes et symptômes apparaissent nouvellement chez vous, une prise en charge rapide peut éviter qu'ils deviennent un problème à long terme.

28 % des patients du bras recevant Ninlaro dans l'étude TOURMALINE ont rapporté une NP et dans 18 % de ces cas, la NP était suffisamment légère pour ne pas provoquer de douleurs ni perturber les activités de la vie quotidienne (niveau 1 sur une échelle de 1 à 4). Dans le bras recevant Revlimid + dexaméthasone + placebo, 21 % des patients ont rapporté une NP et dans 14 % de ces cas, la NP était de niveau 1. Seulement 2 % des patients de chacun des bras de l'étude ont signalé une NP ayant entraîné des douleurs intenses, une asthénie ou des engourdissements qui ont perturbé les activités de la vie quotidienne.



Prévention et traitement de la neuropathie périphérique

La meilleure approche pour traiter une NP consiste à prévenir son apparition ou son aggravation. En signalant rapidement tout signe d'engourdissement ou de picotement à votre médecin, vous pouvez éviter une neuropathie potentiellement douloureuse ou invalidante.

Votre médecin suspendra les prises ou diminuera les doses de Ninlaro et de Revlimid jusqu'à l'amélioration de vos symptômes. Si vous développez une neuropathie plus grave, le médecin pourra prescrire un médicament pour vous soulager, vous adresser à un neurologue ou un spécialiste en thérapie physique et/ou interrompre votre protocole de traitement.

Œdème périphérique

Un œdème périphérique est une accumulation de liquide qui provoque un gonflement généralement des chevilles, des pieds et des jambes. Ce gonflement résulte de l'accumulation excessive de liquide sous la peau dans les espaces situés entre les tissus, ou espaces « interstitiels ». Un œdème périphérique peut être un effet secondaire de l'utilisation prolongée de médicaments anti-inflammatoires (tels que le corticostéroïde dexaméthasone), qui augmentent la pression fluidique due à la rétention d'eau et de sodium et déstabilisent par conséquent l'équilibre entre l'apport et le drainage du liquide interstitiel. Un œdème périphérique peut également avoir de nombreuses autres causes, notamment l'immobilité, l'obésité, les varices, les dysfonctionnements cardiaques, rénaux ou hépatiques, les troubles

gastro-intestinaux, les médicaments contre le diabète tels que l'insuline et la pioglitazone, ainsi que les anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que l'ibuprofène et le naproxène. Un œdème périphérique affecte généralement les deux jambes, les deux chevilles ou les deux pieds. Si vous présentez un gonflement dans une jambe seulement, vous devez en informer immédiatement l'équipe soignante car il peut indiquer la présence d'un caillot sanguin.

Dans l'essai TOURMALINE, 25 % des patients qui recevaient le protocole contenant Ninlaro et 18 % des patients qui recevaient le protocole contenant le placebo ont présenté un œdème périphérique. La majorité des œdèmes périphériques rencontrés étaient légers et aucun n'a constitué un risque vital.

Prévention et traitement de l'œdème périphérique

Les patients doivent être évalués pour rechercher les causes sous-jacentes d'un œdème périphérique et doivent faire l'objet de soins de support si besoin. Il peut être nécessaire de diminuer l'apport alimentaire en sel. La dose de dexaméthasone peut être modifiée et en cas d'œdème sévère, la dose de Ninlaro doit également être ajustée.

Éruption cutanée

Dans l'essai TOURMALINE, des éruptions cutanées ont été rapportées chez 19 % des patients du protocole contenant Ninlaro et 11 % des patients du protocole contenant le placebo. La majorité des éruptions cutanées rencontrées étaient légères et moins de 1 % des patients de chaque bras ont interrompu la prise de l'un au moins des trois médicaments à cause d'une réaction cutanée. Une

éruption cutanée peut cependant constituer un problème grave. Elle est potentiellement dangereuse, car même si elle est bénigne au début, elle peut empirer au fil du temps. La gravité des éruptions cutanées médicamenteuses est variable et peut aller d'une rougeur légère avec la présence de petits nodules isolés à une desquamation de toute la peau. Les éruptions cutanées peuvent apparaître brutalement, quelques minutes après la prise d'un médicament, ou quelques heures ou quelques jours plus tard.

Prévention et traitement de l'éruption cutanée

Alertez immédiatement votre médecin si vous présentez une éruption cutanée. L'évaluation appropriée d'une éruption cutanée nécessite une consultation chez un médecin ou un autre professionnel de santé. L'éruption cutanée est réversible si elle est détectée et prise en charge de manière adéquate. Le traitement par Revlimid doit être suspendu jusqu'à la disparition de l'éruption, puis le Revlimid doit être pris à une dose inférieure. Si l'éruption cutanée réapparaît, les doses de Ninlaro et de Revlimid doivent toutes deux être modifiées. En cas d'éruption cutanée mettant en jeu le pronostic vital, le protocole doit être complètement arrêté.

Toxicité hépatique (hépatotoxicité)

Des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse ont été rapportées dans l'étude TOURMALINE chez 6 % des patients traités par Ninlaro et 5 % des patients traités par le placebo. Les signes de toxicité hépatique comprennent le jaunissement de la peau ou du blanc des yeux et/ou des douleurs au niveau de la partie supérieure droite de l'abdomen.

Prévention et traitement de l'hépatotoxicité

Votre médecin surveillera votre taux d'enzymes hépatiques par des examens sanguins réguliers au cours de votre traitement par Ninlaro + Revlimid + dexaméthasone. Si vous souffrez d'insuffisance hépatique modérée à sévère, votre dose de Ninlaro devra être réduite.

Affections des yeux

Différents types d'affections des yeux ont été rapportés chez 26 % des patients du protocole contenant Ninlaro et 16 % des patients du protocole contenant le placebo dans l'essai clinique TOURMALINE. Les affections les plus fréquemment rencontrées étaient des troubles de la vision, une sécheresse oculaire et de la conjonctivite (œil rose), une inflammation de la membrane fine et transparente recouvrant la partie blanche de l'œil. 2 % des patients du bras recevant Ninlaro et 1 % des patients du bras recevant le placebo ont présenté des effets secondaires plus graves touchant les yeux.

Prévention et traitement des affections des yeux

Les affections des yeux sont facilement détectables, par conséquent vous pouvez et devez les signaler dès que vous présentez un problème, afin d'y remédier. Les membres de l'équipe soignante peuvent vous fournir des soins de support ou vous adresser à un ophtalmologiste.

Risque pour le fœtus

D'après les résultats obtenus sur des animaux, Ninlaro peut être dangereux pour le fœtus lorsqu'il est administré chez une femme enceinte. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a

été menée chez des femmes enceintes, mais des études sur des rats et des lapins exposés au médicament à des taux légèrement supérieurs à ceux observés chez des patientes ont démontré une toxicité embryo-fœtale. Les femmes en âge de procréer ne doivent pas tomber enceinte lorsqu'elles sont sous traitement par Ninlaro. Des études menées sur des animaux ont montré l'absence d'effets dus à Ninlaro sur les organes reproducteurs mâles ou femelles.

Prévention du risque pour le fœtus

Les patients et les patientes en âge de procréer doivent recourir à méthodes contraceptives efficaces durant le traitement par Ninlaro et pendant les 90 jours qui suivent la dose finale.

Soins de support

Les patients recevant le protocole Ninlaro + Revlimid + dexaméthasone courent un risque plus élevé de présenter une infection par herpès zoster (zona), des **événements thromboemboliques veineux (ETV)** et une neuropathie périphérique (NP). Le Nurse Leadership Board (NLB, partenariat professionnel regroupant des infirmières spécialistes des soins aux patients atteints de myélome) de l'IMF recommande les mesures de soins de support suivantes pour les patients soumis à ce protocole :

- Tous les patients doivent recevoir un antiviral en traitement préventif contre le zona, une réactivation du virus de l'herpès. Tous les patients qui prennent un inhibiteur du protéasome présentent un risque de réactivation du virus de l'herpès.
- Tous les patients doivent recevoir un fluidifiant sanguin (anticoagulant) en traitement préventif contre un éventuel ETV.

- Surveiller les signes et symptômes de la NP listés précédemment afin que vous puissiez signaler immédiatement l'apparition ou l'aggravation des symptômes.
- Pratiquer une activité physique régulière qui contribuera à combattre la faiblesse musculaire (effet secondaire possible de la dexaméthasone), prévenir les caillots sanguins et améliorer votre humeur.

Accès à Ninlaro et aux autres ressources

Takeda Oncology, la société qui a élaboré Ninlaro, a créé le site Internet ninlaro.com et le programme « NINLARO Empower ». Complétez le formulaire de participation au programme Empower sur le site ninlaro.com/empower ou appelez le +1 844-617-6468 (choisir l'option 2) pour vous renseigner sur les programmes complets qui peuvent aider à faire face au fardeau financier et aux autres besoins quotidiens associés au traitement par Ninlaro. Services proposés par le programme « NINLARO Empower » :

- Vous aider à comprendre la couverture de votre assurance santé pour le médicament Ninlaro.
- Fournir des informations sur les pharmacies spécialisées qui délivrent Ninlaro.
- Assister les patients éligibles concernant les dépenses de médicaments restant à leur charge.
- Vous aider à démarrer votre traitement aussi rapidement que possible, selon les instructions de votre médecin.
- Vous mettre en relation avec des ressources supplémentaires, telles que les services juridiques,

les programmes de conseil et de soutien, les structures de soutien psychologique et l'aide aux transports.

Les patients éligibles peuvent payer la modique somme de 25 dollars US par prescription de Ninlaro.

Pour obtenir la liste des autres organismes susceptibles de vous aider pour l'accès et le remboursement du médicament, consultez le site resources.myeloma.org.

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 +1 818-487-7455.

Termes et définitions

Corticostéroïdes : groupe d'analogues naturels et synthétiques des hormones secrétés par l'hypophyse. Ils comprennent les glucocorticoides utilisés dans le traitement du myélome tels que la dexaméthasone, la prednisone et la méthylprednisolone. Les glucocorticoides ont de multiples effets et sont utilisés pour un grand nombre de pathologies.

Cytoplasme : substance gélatineuse constituant une grande partie de la cellule humaine à l'intérieur de la membrane cellulaire et entourant le noyau.

Électrolytes : minéraux contenus dans le sang et d'autres fluides corporels qui portent une charge électrique et sont essentiels à la vie. Les électrolytes comprennent le sodium, le potassium, le calcium, le magnésium, le chlorure et le phosphore. Ils affectent la quantité d'eau dans le corps, l'acidité du sang (pH), les fonctions nerveuse et musculaire (y compris la fonction cardiaque) et d'autres processus importants.

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.

Essai clinique : étude portant sur la recherche d'un nouveau traitement 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 auxquels on administre le traitement standard ou le placebo (aucun traitement).

• **Groupe expérimental** : groupe de patients (bras) inclus dans un essai randomisé, auquel on donne le nouveau traitement.

• **Essai clinique randomisé** : étude de recherche dans laquelle les sujets sont répartis de manière aléatoire pour recevoir ou non un traitement particulier.

• **Bras** : l'un des groupes de traitement d'un essai randomisé. La majorité des essais randomisés en comportent deux, mais certains en ont davantage.

• **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.

• **Double aveugle** : aspect d'un essai randomisé dans lequel ni le participant ni l'investigateur ne connaît le bras de l'essai dans lequel le patient est affecté. Le but est d'éliminer tout biais dans le rapport des résultats.

• **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 sont généralement atteints d'un cancer avancé, réfractaire à tous les traitements standard. Dans un essai clinique de phase I typique, des groupes

successifs (« cohortes ») de 3 à 6 patients reçoivent le traitement. Tous les patients d'une cohorte reçoivent 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 d'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 de phase III. Le traitement peut alors devenir le traitement standard basé sur 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.

- **Essai clinique de phase IV** : même après l'autorisation accordée par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis d'utiliser un médicament pour une indication particulière, il peut être nécessaire de réaliser des études supplémentaires. Des essais cliniques de phase IV peuvent être demandés par les autorités réglementaires ou entrepris par l'entreprise sponsor pour diverses raisons. Par exemple, la surveillance de l'innocuité est conçue pour détecter tout effet secondaire rare ou à long terme sur une population de patients plus vaste et sur une durée plus longue qu'il n'a été possible de le faire lors des essais cliniques de phase I à III.

Greffe (transplantation) : il existe différents types de transplantation.

- **Greffe de cellules souches du sang périphérique (greffe CSSP)** : 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. Le recours aux cellules souches du sang périphérique (CSSP) pour l'autogreffe permet de réaliser un prélèvement de cellules souches plus simple et plus sûr, et assure une meilleure récupération après la greffe que pour une greffe de moelle osseuse.

- **Greffe autologue** : procédure dans laquelle les cellules souches sont prélevées dans le sang d'un patient puis sont réintroduites dans le corps du patient à la suite d'un traitement intensif.
- **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 allogénique (allogreffe)** : 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. Un test sanguin HLA est réalisé pour déterminer si le patient est compatible avec le donneur potentiel. Le donneur peut être un membre de la famille ou figurer sur un registre de donneurs tel que le National Marrow Donor Program (NMDP) (registre national américain de donneurs potentiels de moelle osseuse). Les cellules du donneur sont rarement obtenues à partir d'une banque de sang de cordon ombilical.
- **Allogreffe avec conditionnement à intensité réduite (CIR)** : technique nouvelle et, dans le cas du myélome, plus sûre qu'une greffe allogénique.

Une allogreffe avec CIR est une « mini allogreffe » à intensité réduite non myéloablative, réalisée dans les 180 jours qui suivent une greffe autologue standard.

- **Greffe en tandem** : terme utilisé pour désigner une double greffe. Il peut s'agir de deux greffes autologues ou d'une greffe autologue suivie d'une greffe allogénique (avec donneur). Dans une greffe en tandem, un intervalle de 3 à 6 mois est généralement prévu entre les deux greffes. La greffe en tandem est moins fréquemment réalisée à l'ère des nouvelles thérapies efficaces.
 - **Greffe de donneur non apparenté compatible ou greffe MUD (Matched unrelated donor transplant)** : procédure de greffe de cellules souches dans laquelle 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.
 - **Greffe 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.
- Immunomodulateur** : médicament qui affecte, améliore ou inhibe le système immunitaire. Également appelé IMiD®.
- 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.

Maladie progressive : myélome dont l'aggravation ou la récurrence est documentée par des tests. Définie comme une augmentation $\geq 25\%$ de la valeur de réponse confirmée la plus faible du taux de protéine myéломateuse et/ou de nouvelles preuves de la maladie.

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

Myélome multiple indolent (MMI) : myélome à un stade de la maladie supérieur à la MGUS mais qui n'est pas un myélome actif avec des caractéristiques CRAB indiquant une atteinte organique. Les patients présentant un MMI à risque standard ne nécessitent pas un traitement mais doivent être suivis à intervalles réguliers par un hématologue-oncologue. Les patients présentant un MMI à haut risque peuvent choisir de participer à un essai clinique.

Médiane : valeur centrale d'une suite de nombres. La survie sans progression médiane signifie par conséquent que la moitié des patients ont eu une rémission plus courte que la SSP médiane et que la moitié des patients ont eu une rémission plus longue que la SSP médiane.

Nom générique d'un médicament : nom se référant à la composition chimique d'un médicament plutôt qu'à son nom de marque. Le nom générique est donné à un médicament avant qu'il soit approuvé et que lui soit attribué un nom de marque. Lorsque le brevet d'un médicament arrive à échéance, les autres fabricants peuvent produire des versions génériques du médicament. Par exemple, ibuprofène est le nom générique des médicaments dont le nom de marque est Advil® et Motrin®.

Noyau : le noyau de la cellule dans les organismes évolués est le centre de contrôle de la cellule. Il a deux fonctions : il stocke l'ensemble du matériel génétique (ADN) de la cellule et il coordonne les activités de la cellule, qui comprennent la croissance, le métabolisme intermédiaire, la synthèse des protéines et la reproduction (division cellulaire).

Placebo : substance inerte (inactive) souvent utilisée dans les essais cliniques à des fins de comparaison avec un médicament expérimental. Aux États-Unis, aucun essai clinique pour des patients atteints de cancer ne peut, éthiquement et légalement, prévoir d'administrer aux patients de manière aléatoire un placebo seul alors qu'ils ont besoin d'un traitement. Dans le groupe placebo d'un essai portant sur un traitement contre le cancer, on administre aux patients un traitement constitué d'un ou de plusieurs médicaments approuvés *plus* un placebo.

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.

Rechute : réapparition des signes et des symptômes d'une maladie après une période d'amélioration. Les patients souffrant d'un myélome récidivant ont été traités puis ont présenté des signes et des symptômes de myélome au moins 60 jours après la fin du traitement. La plupart des essais cliniques portant sur le myélome avancé sont destinés aux patients présentant un myélome récidivant et/ou réfractaire.

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

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. Voir « **Maladie progressive** ».

Taux de réponse globale (TRG) : pourcentage de patients d'un essai clinique dont le taux de protéine monoclonale a chuté d'au moins 50 % en réponse au traitement.

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

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.

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, 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:

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 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.

