

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **BORTÉZOMIB® POUR INJECTION**

3,5 mg de bortézomib par flacon, sous forme d'ester boronique de mannitol

Poudre stérile lyophilisée

Agent antinéoplasique

Sandoz Canada Inc.
110 rue de Lauzon
Boucherville, Québec, Canada
J4B 1E6

Date de Révision:
15 février 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 224415

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
SUMMARY PRODUCT INFORMATION.....	3
INDICATIONS AND CLINICAL USE	3
CONTRAINDICATIONS.....	4
WARNINGS AND PRECAUTIONS	4
ADVERSE REACTIONS	12
DRUG INTERACTIONS	32
DOSAGE AND ADMINISTRATION	33
STORAGE AND STABILITY	44
SPECIAL HANDLING INSTRUCTIONS.....	44
DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING.....	44
PART II: SCIENTIFIC INFORMATION	45
PHARMACEUTICAL INFORMATION	45
CLINICAL TRIALS	46
DETAILED PHARMACOLOGY	69
TOXICOLOGY.....	74
REFERENCES.....	79
PART III: CONSUMER INFORMATION.....	81

Pr **BORTÉZOMIB® POUR INJECTION**

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Intraveineuse ou sous-cutanée	Poudre lyophilisée stérile pour Injection / 3,5 mg	Aucun

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Bortézomib pour Injection est indiqué comme suit :

- dans le cadre d'un traitement d'association chez des patients atteints d'un myélome multiple non traité antérieurement et qui ne sont pas candidats à la greffe de cellules souches.
- dans le cadre d'un traitement d'association médicalement reconnu utilisé en induction chez des patients atteints d'un myélome multiple non traité antérieurement et qui sont candidats à la greffe de cellules souches (des études ont été menées chez des patients à qui Bortézomib pour Injection a été administré par voie intraveineuse).
- dans le traitement du myélome multiple progressif chez des patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur et qui ont déjà fait l'objet d'une greffe de cellules souches ou chez lesquels cette technique n'est pas envisageable. Bortézomib pour Injection administré par voie sous-cutanée a été étudié dans cette population de patients, où l'on a démontré que l'administration sous-cutanée était non inférieure à l'administration intraveineuse (non-infériorité définie comme le maintien d'au moins 60 % de l'effet de l'administration intraveineuse) (voir Monographie de produit, PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES).
- dans le cadre d'un traitement d'association chez des patients atteints d'un lymphome du manteau non traité antérieurement et qui ne sont pas candidats à la greffe de cellules souches.
- dans le traitement des patients atteints de lymphome du manteau en rechute ou réfractaire à au moins un traitement antérieur.

Gériatrie (> 65 ans) :

Globalement, on n'a pas observé de différence relative à l'innocuité ou à l'efficacité de Bortézomib pour injection entre les patients plus jeunes et ceux dont l'âge était ≥ 65 ans. On ne peut cependant pas exclure une plus grande sensibilité chez certains individus plus âgés (voir EFFETS INDÉSIRABLES, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et Monographie de produit, PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES).

Enfants et adolescents (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de Bortézomib pour Injection chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

Bortézomib pour injection est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au bortézomib, au bore ou à l'un des excipients.

L'administration intrathécale de Bortézomib pour Injection est contre-indiquée. Des événements à issue fatale se sont produits lors de l'administration intrathécale de Bortézomib pour injection.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**• Mises en garde et précautions importantes**

- Bortézomib pour Injection doit être administré sous la surveillance d'un médecin qualifié dans l'utilisation des agents antinéoplasiques.
- Des cas d'administration d'une dose deux fois supérieure à la dose recommandée se sont avérés mortels (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).
- Apparition d'une hypotension et d'autres troubles cardiaques graves (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques et Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation).
- Hémorragie (gastro-intestinale et intracrânienne) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation).
- Neuropathie motrice grave, y compris des cas de décès (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique).
- Pneumopathie infiltrante diffuse aiguë (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire).

Généralités

Bortézomib pour injection possède un intervalle thérapeutique étroit et a présenté une forte toxicité aiguë chez toutes les espèces animales étudiées. Des cas de décès ont été signalés chez des patients à la suite d'une administration accidentelle d'au moins deux fois la dose recommandée (voir SURDOSAGE). Il faut prêter une attention particulière à éviter tout dépassement de la dose recommandée.

La dose de départ recommandée pour Bortézomib pour Injection est de 1,3 mg/m². Bortézomib

pour Injection peut être administré par voie intraveineuse à une concentration de 1 mg/ml, ou par voie sous-cutanée à une concentration de 2,5 mg/ml (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Lorsqu'il est administré par voie intraveineuse, Bortézomib pour Injection est injecté en bolus intraveineux de trois à cinq secondes. Bortézomib pour Injection est destiné uniquement à une administration par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Bortézomib pour Injection ne doit pas être administré par une autre voie.

Étant donné les différences de concentration du produit reconstitué pour chacune des voies d'administration, il faut faire preuve de prudence en calculant le volume à administrer.

Syndrome de lyse tumorale :

Étant donné que Bortézomib pour Injection est un agent cytotoxique capable de tuer rapidement les plasmocytes malins, les complications d'un syndrome de lyse tumorale peuvent survenir. Les patients susceptibles de souffrir d'un syndrome de lyse tumorale sont ceux qui présentent une importante charge tumorale avant le traitement. Ces patients doivent faire l'objet d'une étroite surveillance, et des précautions appropriées doivent être prises.

Carcinogénèse et mutagénèse

Aucune étude n'a été menée sur la carcinogénicité du Bortézomib pour Injection. Le bortézomib était clastogène dans des cellules de mammifères lors de l'épreuve d'aberration chromosomique in vitro. Il n'était pas mutagène chez des bactéries (test d'Ames), ni dans le test du micronoyau in vivo chez la souris (voir Monographie de produit, PARTIE II : TOXICOLOGIE).

Cardiovasculaire

Hypotension

Le traitement par le bortézomib est fréquemment associé à une hypotension orthostatique/posturale, qui ne représente pas une réaction aiguë et est observée pendant toute la durée du traitement (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Dans les études de phases II et III sur le myélome multiple en rechute, les incidences d'hypotension orthostatique/posturale et d'hypotension SAP étaient respectivement de 11 et 12 %. Dans l'étude de phase II, les patients ayant présenté cette réaction n'avaient aucun antécédent d'hypotension orthostatique, mais la moitié d'entre eux souffraient déjà d'hypertension et le tiers présentaient des signes de neuropathie périphérique; l'hypotension orthostatique était associée chez certains à une syncope. Dans une autre étude de phase II, on a observé des signes d'anomalies du système nerveux autonome après le traitement avec le bortézomib. Le mécanisme de cet effet est inconnu, bien qu'il puisse être dû à une atteinte du système nerveux autonome par le bortézomib. La majorité des cas ont nécessité un traitement pharmacologique, notamment une réhydratation et/ou un ajustement posologique des médicaments anti-hypertenseurs. L'administration de minéralocorticoïdes et/ou de sympathomimétiques a rarement été nécessaire. La prudence est de mise lors du traitement de patients présentant des antécédents de syncope, de patients recevant des médicaments dont on sait qu'ils peuvent provoquer une hypotension, ou de patients déshydratés. Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en cas d'étourdissements, de sensation d'ébriété ou d'épisodes de syncopes.

Insuffisance cardiaque congestive

On a signalé des cas d'apparition aiguë ou d'exacerbation d'une insuffisance cardiaque congestive et/ou d'apparition d'un abaissement de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, y compris chez des patients présentant peu ou pas de facteurs de risque de baisse de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Les patients présentant des facteurs de risque de cardiopathie ou souffrant déjà d'une cardiopathie devraient être surveillés étroitement.

Allongement de l'intervalle QT

Dans le cadre des études cliniques, il y a eu des cas isolés d'allongement de l'intervalle QT dont la cause n'a pas été établie.

Péricardite

Des cas de péricardite (< 1 %) ont été signalés dans les études cliniques et après la commercialisation du bortézomib. En cas d'apparition ou d'aggravation d'une péricardite, le patient doit être promptement évalué.

Dans l'étude de phase III sur le myélome multiple en rechute comparant le bortézomib par voie intraveineuse à la dexaméthasone, l'incidence de tout trouble cardiaque se manifestant pendant le traitement était de 15 % dans le groupe bortézomib et de 13 % dans le groupe dexaméthasone. L'incidence des événements liés à l'insuffisance cardiaque (oedème aigu du poumon, insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, choc cardiogénique, oedème pulmonaire) était similaire dans le groupe bortézomib (5 %) et le groupe dexaméthasone (4 %).

Gastro-intestinal

Des événements gastro-intestinaux, tels que nausées, diarrhée, constipation et vomissements, se produisent fréquemment lors du traitement par le bortézomib (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Ces événements surviennent habituellement en début de traitement (cycles 1 et 2) et peuvent persister pendant plusieurs cycles, nécessitant parfois l'administration d'antiémétiques et d'antidiarrhéiques. Un traitement de rééquilibrage hydroélectrolytique doit être administré si le patient se déshydrate. Des cas d'occlusion intestinale, y compris d'iléus, ont été signalés, et il faut donc suivre de près les patients présentant une constipation (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Neuropathie autonome).

Hématologique

Le traitement par le bortézomib est associé à une thrombopénie et une neutropénie (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Des baisses et normalisations cycliques de la numération plaquettaire et des neutrophiles ont été observées de façon constante durant les études portant sur le myélome multiple et le lymphome du manteau, sans signe de thrombopénie ou de neutropénie cumulative constaté dans aucun des schémas à l'étude. Lors de chaque cycle de traitement, les numérations plaquettaires les plus basses observées les jours d'administration du bortézomib ont été celles du jour 11. Pour la numération des neutrophiles, les valeurs les plus basses observées les jours

d'administration du bortézomib ont été celles du 8 et du jour 11. Les numérations plaquettaire et des neutrophiles avaient généralement retrouvé leur valeur de départ au début du cycle suivant.

Il faut surveiller la numération plaquettaire avant l'administration de chaque dose de bortézomib. La formule sanguine complète avec différentiel doit être fréquemment surveillée tout au long du traitement par bortézomib. Il faut interrompre le traitement par bortézomib lorsque la numération plaquettaire est inférieure à 25 000/ul ou à 30 000/ul lorsque le bortézomib est utilisé en association avec le melphalan et la prednisone (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Des hémorragies gastro-intestinales et intracérébrales ont été signalées en association avec le bortézomib. Des transfusions et des soins de soutien doivent être envisagés.

Dans l'étude à agent unique sur le myélome multiple comparant le bortézomib à la dexaméthasone, la numération plaquettaire minimale moyenne mesurée était d'environ 40 % celle de la valeur initiale. La gravité de la thrombopénie en fonction de la numération plaquettaire avant le traitement est illustrée au tableau 1.1. L'incidence des événements hémorragiques significatifs (de grade ≥ 3) était comparable dans les groupes (4 %) et dexaméthasone (5 %).

Tableau 1.1 : Gravité de la thrombopénie en fonction de la numération plaquettaire avant le traitement dans l'étude de phase III sur le myélome multiple en rechute comparant le bortézomib par voie intraveineuse à la dexaméthasone.

Numération plaquettaire avant le traitement †	Nombre de patients (n = 331) ‡	Nombre (%) de patients avec numération plaquettaire < 10 x 10 ⁹ /litre	Nombre (%) de patients avec numération plaquettaire entre 10 x 10 ⁹ /litre et 25 x 10 ⁹ /litre
$\geq 75 \times 10^9/L$	309	8 (3%)	36 (12%)
$\geq 50 \times 10^9/L$ - < $75 \times 10^9/L$	14	2 (14%)	11 (79%)
$\geq 10 \times 10^9/L$ - < $50 \times 10^9/L$	7	1 (14%)	5 (71%)

† Une numération plaquettaire de départ d'au moins 50 x 10⁹/litre était exigée comme critère d'admissibilité dans l'étude.

‡ Données de départ manquantes pour un patient.

Dans l'étude sur l'association bortézomib et rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone (VcR-CAP) menée auprès de patients atteints de lymphome du manteau non traité antérieurement, l'incidence des effets indésirables liés à une thrombopénie (de grade ≥ 4) était de 32 % par rapport à 1 % dans le groupe rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone (R-CHOP). L'incidence des saignements (de grade ≥ 3) associés à une faible numération plaquettaire (de grade ≥ 3) jusqu'à la fin de l'événement hémorragique, dans un même cycle ou un cycle antérieur, était de 1 % (3 patients) dans le groupe VcR-CAP et de < 1 % (1 patient) dans le groupe R-CHOP.

Il n'y a eu aucun décès d'origine hémorragique dans aucun des groupes. Il n'y a eu aucun saignement du SNC dans le groupe VcR-CAP; et 1 saignement dans le groupe R-CHOP. Des transfusions de plaquettes ont été administrées à 23 % des patients du groupe VcR-CAP et à 3 % des patients du groupe R-CHOP.

L'incidence de neutropénie (de grade ≥ 4) était de 70 % dans le groupe VcR-CAP et de 52 % dans le groupe R-CHOP. L'incidence de neutropénie fébrile (de grade ≥ 4) était de 5 % dans le groupe VcR-CAP et de 6 % dans le groupe R-CHOP. Le soutien pour le facteur de stimulation des colonies a été fourni à une fréquence de 78 % dans le groupe VcR-CAP et de 61 % dans le groupe R-CHOP.

Hépatique/biliaire

Le bortézomib est métabolisé par les enzymes hépatiques. L'exposition au bortézomib est plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave. Chez ces patients, Bortézomib pour Injection doit être administré à des doses de départ réduites et une surveillance étroite à la recherche de toxicités doit être mise en place (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

On a signalé de rares cas d'insuffisance hépatique aiguë chez des patients traités par bortézomib recevant de multiples médicaments concomitants ou présentant de graves troubles médicaux sous-jacents. D'autres événements hépatiques qui ont été signalés comprennent notamment une augmentation asymptomatique des enzymes hépatiques, une hyperbilirubinémie et une hépatite. De telles altérations peuvent être réversibles après l'arrêt de Bortézomib pour Injection. On dispose de peu d'informations sur la reprise du traitement chez ces patients.

Neurologique

Neuropathie périphérique

Le traitement par le bortézomib est souvent associé à des neuropathies périphériques, principalement sensitives. Cependant, des cas de neuropathie motrice grave avec ou sans neuropathie périphérique sensitive ont été signalés, y compris certains à issue fatale. On a également signalé de rares cas de syndrome de Guillain-Barré sans qu'un lien causal avec le bortézomib ait été établi, ainsi que des cas de pneumonie par aspiration en association avec une neuropathie motrice.

Dans des essais cliniques sur le myélome multiple en rechute, parmi les patients qui ont présenté une neuropathie se manifestant en cours de traitement, 70 % avaient déjà été traités par des agents neurotoxiques et 80 % avaient des signes ou des symptômes de neuropathie périphérique au départ. L'aggravation d'une neuropathie existante est liée à la dose et cumulative. Les patients ayant des symptômes préexistants (engourdissement, douleur, ou sensation de brûlure au niveau des mains ou des pieds) et/ou des signes de neuropathie périphérique (hyperesthésie, hypoesthésie, paresthésie, douleur neuropathique ou faiblesse) peuvent présenter une aggravation au cours du traitement par le bortézomib et il est recommandé de surveiller chez tous les patients la survenue de symptômes de neuropathie.

Dans les études de phase II sur le myélome multiple en rechute, une réversibilité totale de la neuropathie périphérique avec retour à l'état de départ a été documentée chez 14 % des patients

présentant de graves symptômes, mais les données de suivi disponibles sont limitées. Dans l'étude de phase III sur le myélome multiple en rechute, une amélioration ou une disparition de la neuropathie périphérique a été rapportée après ajustement posologique chez 51 % des patients présentant une neuropathie périphérique de grade ≥ 2 , et le délai médian avant l'amélioration ou la disparition a été de 107 jours. Le bortézomib a été arrêté en raison d'une neuropathie périphérique chez 8 % des patients dans l'étude de phase III. La neuropathie périphérique était l'événement indésirable cité le plus fréquemment comme raison d'arrêt du traitement. Dans les études de phase II sur le myélome multiple, l'amélioration ou la disparition de la neuropathie périphérique a été rapportée chez 71 % des patients qui avaient arrêté le traitement en raison d'une neuropathie périphérique ou qui avaient une neuropathie périphérique de grade ≥ 3 (voir EFFETS INDÉSIRABLES). On ne connaît pas le mécanisme d'apparition de ces neuropathies périphériques provoquées par le bortézomib, et le décours temporel de cette toxicité n'a pas été pleinement caractérisé. Des études précliniques n'ont pas permis de démontrer une réversibilité totale de la neuropathie (voir Monographie de produit, PARTIE II : TOXICOLOGIE).

Dans l'étude de phase III sur le myélome multiple en rechute comparant le bortézomib administré par voie intraveineuse et par voie sous-cutanée, l'incidence des cas de neuropathie périphérique de grade ≥ 2 était de 24 % pour la voie sous-cutanée et de 41 % pour la voie intraveineuse. Il s'est produit une neuropathie périphérique de grade ≥ 3 chez 6 % des sujets du groupe recevant le traitement par voie sous-cutanée, comparativement à 16 % des sujets du groupe recevant le traitement par voie intraveineuse. Par conséquent, les patients qui présentent une neuropathie périphérique préexistante ou qui sont à risque élevé de neuropathie périphérique pourraient bénéficier de l'instauration du bortézomib par voie sous-cutanée. On peut envisager d'amorcer VELCADE® par voie sous-cutanée chez les patients présentant une neuropathie périphérique préexistante ou à risque d'une telle affection. Les patients déjà atteints d'une neuropathie grave ne peuvent être traités par le bortézomib qu'après une évaluation soigneuse des risques et des avantages.

En cas d'apparition ou d'aggravation d'une neuropathie périphérique, il peut s'avérer nécessaire de modifier la dose ou la fréquence d'administration du bortézomib, ou de cesser son administration (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Neuropathie autonome

La neuropathie autonome peut favoriser la survenue de certains effets indésirables tels que l'hypotension posturale, la diarrhée, la constipation associée à un iléus et à une fièvre. Des cas graves de neuropathie autonome entraînant une interruption ou un arrêt du traitement ont été rapportés (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Crises convulsives

Les crises convulsives ne sont que rarement signalées chez les patients n'ayant pas de tels antécédents. La prudence est de mise lors du traitement de patients présentant un facteur de risque quelconque.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)

De rares cas de SEPR (autrefois appelé SLPR pour syndrome de leucoencéphalopathie

postérieure réversible) ont été signalés chez des patients recevant le bortézomib. Le SEPR est un trouble neurologique rare, réversible, qui peut s'accompagner de crises convulsives, d'hypertension, de céphalées, de léthargie, de confusion, de cécité et d'autres altérations visuelles et neurologiques. L'imagerie cérébrale, surtout l'IRM (imagerie par résonance magnétique), est utilisée pour confirmer le diagnostic. En cas d'apparition d'un SEPR, il faut arrêter l'administration de Bortézomib pour Injection. L'innocuité de la reprise du traitement par bortézomib chez des patients ayant déjà présenté un SEPR est inconnue.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Des cas d'infection par le virus de John Cunningham (JC) d'étiologie inconnue, entraînant une LEMP et le décès, ont été rapportés chez des patients traités par bortézomib. Durant la période de post-commercialisation, de très rares cas de LEMP ont été signalés chez des patients traités par bortézomib en association avec d'autres thérapies ou à la suite d'autres thérapies. Les signes et symptômes de la LEMP comprennent l'apparition ou l'aggravation de signes ou de symptômes neurologiques, tels que confusion, mode de pensée déficient, perte d'équilibre, vision trouble ou perte de vision, faiblesse ou diminution de la force dans un bras ou une jambe ou altération de la marche ou de l'élocution. En présence de ces signes ou symptômes, il faut envisager la LEMP lors du diagnostic différentiel. Il est également recommandé de procéder à une évaluation plus approfondie comprenant une consultation auprès d'un neurologue. Le traitement par Bortézomib pour Injection doit être arrêté si une LEMP est diagnostiquée.

Rénal

L'hypercalcémie et l'insuffisance rénale sont les complications du myélome multiple le plus souvent associées à une charge tumorale élevée. Parmi les traitements d'appoint de ces complications figurent les bisphosphonates (pour l'hypercalcémie et la maladie osseuse associée au myélome), l'hydratation et d'autres mesures selon l'état du patient ainsi que le type et la gravité des complications (voir Monographie de produit, PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES).

Le bortézomib n'a pas fait l'objet d'études formelles chez les patients présentant une dysfonction rénale. On dispose de peu de renseignements cliniques sur l'utilisation du bortézomib chez les patients présentant divers degrés de dysfonction rénale (voir Monographie de produit PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES). On ne dispose d'aucun renseignement clinique sur l'administration du bortézomib aux patients sous hémodialyse. Lors du traitement par bortézomib, il faut surveiller de près l'apparition de toute toxicité chez les patients atteints d'insuffisance rénale, surtout si la clairance de la créatinine est inférieure ou égale à 30 ml/minute (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers).

Respiratoire

De rares cas de pneumopathie infiltrante diffuse aiguë d'étiologie inconnue, tels la pneumopathie inflammatoire, la pneumonie interstitielle, l'infiltration pulmonaire et le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été rapportés chez des patients recevant du bortézomib. Certains de ces cas ont abouti à la mort. Une radiographie pulmonaire doit être effectuée avant le

traitement afin de déterminer si des mesures diagnostiques additionnelles sont nécessaires et pour établir au départ une base de référence permettant d'évaluer tout changement pulmonaire après le traitement.

En présence de symptômes pulmonaires nouveaux ou en cas d'aggravation de symptômes existants (p. ex. toux, dyspnée), on devrait procéder à une évaluation diagnostique immédiate et donner au patient des soins appropriés. Il y a lieu de considérer le rapport des risques et des avantages avant de poursuivre le traitement par Bortézomib pour Injection.

Lors d'un essai clinique, deux patients traités pour une leucémie myéloïde en rechute au moyen de cytarabine à dose élevée (2 g/m²/jour) en perfusion continue sur 24 heures avec de la daunorubicine et du bortézomib sont décédés à cause d'un SDRA peu après le début du traitement. Par conséquent, ce schéma posologique particulier n'est pas recommandé.

Fonction sexuelle/reproduction

On n'a pas étudié l'effet du bortézomib sur la fécondité. Des effets dégénératifs sur les ovaires et les testicules ont été constatés dans le cadre des études de toxicité générale, ce qui laisse entrevoir un effet possible sur la fécondité masculine ou féminine (voir Monographie de produit, PARTIE II : TOXICOLOGIE).

Amylose

On dispose de peu de renseignements cliniques sur l'utilisation du bortézomib chez les patients atteints d'amylose à chaînes légères (AL) traités antérieurement.

On ne dispose d'aucun renseignement sur le bortézomib chez les patients atteints simultanément de myélome multiple et d'amylose AL. Par conséquent, lorsqu'on envisage le traitement des patients atteints à la fois de myélome multiple et d'amylose AL, il faut tenir compte du risque potentiel de complications au niveau des organes. On doit surveiller étroitement et régulièrement le fonctionnement des organes (fonctions cardiaque, rénale, hépatique et du système nerveux) afin de guider les ajustements posologiques et la durée du traitement.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Les femmes en mesure de procréer devraient éviter de devenir enceintes pendant qu'elles sont traitées par le bortézomib. Tant les hommes que les femmes en âge de procréer devraient employer des mesures contraceptives efficaces pendant le traitement et pendant une période de trois mois après ce dernier.

Le bortézomib n'était pas tératogène chez le rat et le lapin aux doses les plus élevées (0,45 et 0,55 mg/m², respectivement), mais il a provoqué la perte d'embryons après l'implantation chez le lapin (voir Monographie de produit, PARTIE II : TOXICOLOGIE).

Aucune étude n'a été menée sur le transfert placentaire du bortézomib. Il n'existe pas d'études suffisamment approfondies et bien contrôlées sur les femmes enceintes. Si Bortézomib pour Injection est utilisé pendant une grossesse, ou si la patiente devient enceinte alors qu'elle reçoit ce médicament, elle doit être informée des risques qui pourraient en résulter pour le fœtus.

Femmes qui allaitent :

On ne sait pas si le bortézomib est excrété dans le lait. Compte tenu du risque de passage de nombreux médicaments dans le lait et d'effets indésirables graves que le bortézomib présente pour les nourrissons allaités, il est conseillé aux femmes de ne pas allaiter pendant qu'elles sont traitées par ce médicament.

Patients pédiatriques (< 18 ans) :

L'efficacité et l'innocuité du bortézomib chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies.

Surveillance et essais de laboratoire

La numération plaquettaire doit être surveillée avant l'administration de chaque dose de Bortézomib pour Injection. La formule sanguine complète avec différentiel doit être fréquemment surveillée pendant le traitement par le bortézomib.

Une radiographie pulmonaire doit être effectuée avant d'instaurer le traitement par Bortézomib pour Injection (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire).

EFFETS INDÉSIRABLES**Aperçu des effets indésirables du médicament**

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés durant un traitement par le bortézomib sont: nausées, diarrhée, constipation, vomissements, fatigue, pyrexie, thrombopénie, anémie, neutropénie, neuropathie périphérique (y compris sensitive), céphalée, paresthésie, perte d'appétit, dyspnée, éruption cutanée, varicelle-zona et myalgie.

Les effets indésirables graves rapportés peu fréquemment durant un traitement par le bortézomib sont : insuffisance cardiaque, syndrome de lyse tumorale, hypertension pulmonaire, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, maladies pulmonaires infiltratives diffuses aiguës et rarement, neuropathie autonome.

Myélome multiple et lymphome du manteau**Réactivation du virus varicelle-zona**

L'administration du bortézomib a été associée à une réactivation du virus varicelle-zona. Au cours de l'étude de phase III randomisée dans le myélome multiple en rechute, l'incidence de zonas survenus lors du traitement par le bortézomib a été de 13 % (42 patients sur 331) par rapport à 5 % (15 patients sur 332) dans le groupe recevant la dexaméthasone à fortes doses. Dans l'étude randomisée chez des patients qui présentaient un myélome multiple non traité antérieurement, l'incidence globale de réactivation du virus varicelle-zona a été plus fréquente chez les sujets traités par le bortézomib par voie intraveineuse, melphalan et prednisone (VMP) que dans le groupe témoin traité par melphalan et prednisone (14 % p/r à 4 %, respectivement). Dans cette étude, une prophylaxie antivirale était administrée à 26 % des patients (90 sur 340) du

groupe traité par VMP. Dans ce groupe thérapeutique, la réactivation du virus varicelle-zona a été moins fréquente chez les sujets qui recevaient une prophylaxie antivirale (3 % [3 sur 90]) que chez les sujets n'en recevant pas (17 % [43 sur 250]). Chez les patients atteints de lymphome du manteau non traité antérieurement, l'incidence d'infection par le virus varicelle-zona était de 6,7 % dans le groupe VcR-CAP et de 1,2 % dans le groupe R-CHOP. Lors du suivi post-commercialisation ont été signalés des cas de méningo-encéphalite herpétique et d'herpès ophtalmique.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans les essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.

Myélome multiple

Étude clinique de phase III randomisée et ouverte sur le traitement d'association chez les patients atteints d'un myélome multiple non traité antérieurement (traitement de première intention, bortézomib par voie intraveineuse)

Dans les groupes de traitement par bortézomib-melphalan-prednisone (VMP) et par melphalan-prednisone (MP), 99 % et 97 % des sujets respectifs ont subi au moins un événement indésirable en cours de traitement. Dans le groupe de traitement VMP, 78 % des sujets ont présenté des affections hématologiques et du système lymphatique que l'on a considérées comme liées au médicament à l'étude, comparativement à 70 % des patients du groupe de traitement MP. Les événements indésirables le plus fréquemment signalés, à savoir la thrombopénie (52 % p/r à 47 %), la neutropénie (49 % p/r à 46 %) et la leucopénie (33 % p/r à 30 %), ont été comparables entre les deux groupes de traitement (VMP p/r à MP). L'incidence de lymphopénie a été supérieure dans le groupe VMP (24 % p/r à 17 %). Toutefois, l'anémie a été observée chez seulement 43 % des sujets du groupe VMP comparativement à 55 % des sujets du groupe MP. Dans la catégorie des affections gastro-intestinales, des événements de grade 3 et 4 ont été signalés plus souvent dans le groupe VMP que dans le groupe MP (nausées : 48 % p/r à 28 %; diarrhée : 46 % p/r à 17 %; constipation : 37 % p/r à 16 %; vomissements : 33 % p/r à 16 %). Il en va de même pour l'incidence d'affections du système nerveux dans le groupe VMP (VMP p/r à MP) : neuropathie périphérique (47 % p/r à 5 %), névralgie (36 % p/r à 1 %) et paresthésie (13 % p/r à 4 %). L'incidence d'abandon de tout traitement à l'étude en raison d'événements indésirables a été semblable dans les groupes de traitement VMP et MP (15 % p/r à 14 %, respectivement).

Au total, 121 patients du groupe de traitement MP (36 %) ont subi un événement indésirable grave (EIG) pendant l'étude, comparativement à 155 patients du groupe de traitement VMP (46 %). Les EIG le plus fréquemment signalés dans les deux groupes de traitement appartenaient à la catégorie des infections et infestations (VMP : 17 %; MP : 15 %), la pneumonie étant l'événement indésirable grave qui prédominait dans les deux groupes de traitement (VMP : 11 %, MP : 7 %). L'incidence d'événements indésirables graves dans la catégorie des affections du

système nerveux était de 5 % dans le groupe de traitement VMP et de 2 % dans le groupe MP.

Les événements indésirables médicamenteux ayant entraîné la mort pendant l'étude sont survenus chez 2 % des sujets des deux groupes de traitement (six sujets dans le groupe VMP et huit sujets dans le groupe MP). Les événements indésirables médicamenteux ayant le plus fréquemment entraîné la mort étaient d'origine infectieuse : la pneumonie ou la bronchopneumonie d'origine médicamenteuse ont entraîné le décès de trois sujets dans le groupe de traitement VMP et de quatre sujets dans le groupe de traitement MP, tandis que la septicémie d'origine médicamenteuse a entraîné un décès dans le groupe VMP et trois dans le groupe MP.

Le tableau 1.2 présente les données d'innocuité de 340 patients atteints de myélome multiple non traité antérieurement et qui ont reçu du bortézomib (1,3 mg/m²) par voie intraveineuse en association avec le melphalan (9 mg/m²) et la prednisone (60 mg/m²) dans le cadre d'une étude prospective de phase III. Globalement, le profil d'innocuité du bortézomib en association avec le melphalan et la prednisone correspond bien aux profils d'innocuité connus du bortézomib, du melphalan et de la prednisone.

Tableau 1.2 : Événements indésirables de grade 3 et ≥ 4 signalés le plus fréquemment (≥ 10 % dans le groupe bortézomib intraveineux-melphalan-prednisone) dans l'étude des cas de myélome multiple non traités antérieurement

Classe de systèmes-organes MedDRA (Terme recommandé)	Bortézomib, Melphalan et Prednisone (N=340)			Melphalan et Prednisone (N=337)		
	Total n (%)	Grade de toxicité, n (%) 3	≥4	Total n (%)	Grade de toxicité, n (%) 3	≥4
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Thrombopénie	178 (52)	68 (20)	59 (17)	159 (47)	55 (16)	47 (14)
Neutropénie	165 (49)	102 (30)	35 (10)	155 (46)	79 (23)	49 (15)
Anémie	147 (43)	53 (16)	9 (3)	187 (55)	66 (20)	26 (8)
Leucopénie	113 (33)	67 (20)	10 (3)	100 (30)	55 (16)	13 (4)
Lymphopénie	83 (24)	49 (14)	18 (5)	58 (17)	30 (9)	7 (2)
Affections gastro-intestinales						
Nausée	164 (48)	14 (4)	0	94 (28)	1 (<1)	0
Diarrhée	157 (46)	23 (7)	2 (1)	58 (17)	2 (1)	0
Constipation	125 (37)	2 (1)	0	54 (16)	0	0
Vomissements	112 (33)	14 (4)	0	55 (16)	2 (1)	0
Douleur abdominale	49 (14)	7 (2)	0	22 (7)	1 (<1)	0
Douleur abdominale supérieure	40 (12)	1 (<1)	0	29 (9)	0	0
Dyspepsie	39 (11)	0	0	23 (7)	0	0
Affections du système nerveux						
Neuropathie périphérique	159 (47)	43 (13)	2 (1)	18 (5)	0	0
Néuralgie	121 (36)	28 (8)	2 (1)	5 (1)	1 (<1)	0
Étourdissements	56 (16)	7 (2)	0	37 (11)	1 (<1)	0
Céphalées	49 (14)	2 (1)	0	35 (10)	4 (1)	0
Paresthésie	45 (13)	6 (2)	0	15 (4)	0	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Pyrexie	99 (29)	8 (2)	2 (1)	64 (19)	6 (2)	2 (1)
Fatigue	98 (29)	23 (7)	2 (1)	86 (26)	7 (2)	0
Asthénie	73 (21)	20 (6)	1 (<1)	60 (18)	9 (3)	0
Oedème Périphérique	68 (20)	2 (1)	0	34 (10)	0	0
Infections et infestations						

Classe de systèmes-organes MedDRA (Terme recommandé)	Bortézomib, Melphalan et Prednisone (N=340)			Melphalan et Prednisone (N=337)		
	Total n (%)	Grade de toxicité, n (%)		Total n (%)	Grade de toxicité, n (%)	
		3	≥4		3	≥4
Pneumonie	56 (16)	16 (5)	13 (4)	36 (11)	13 (4)	9 (3)
Zona	45 (13)	11 (3)	0	14 (4)	6 (2)	0
Bronchite	44 (13)	4 (1)	0	27 (8)	4 (1)	0
Rhinopharyngite	39 (11)	1 (<1)	0	27 (8)	0	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif						
Dorsalgie	58 (17)	9 (3)	1 (<1)	62 (18)	11 (3)	1 (<1)
Douleur aux membres	47 (14)	8 (2)	0	32 (9)	3 (1)	1 (<1)
Douleur osseuse	37 (11)	7 (2)	1 (<1)	35 (10)	7 (2)	0
Arthralgie	36 (11)	4 (1)	0	50 (15)	2 (1)	1 (<1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Anorexie	77 (23)	9 (3)	1 (<1)	34 (10)	4 (1)	0
Hypokaliémie	44 (13)	19 (6)	3 (1)	25 (7)	8 (2)	2 (1)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Éruption cutanée	66 (19)	2 (1)	0	24 (7)	1 (<1)	0
Prurit	35 (10)	3 (1)	0	18 (5)	0	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						
Toux	71 (21)	0	0	45 (13)	2 (1)	0
Dyspnée	50 (15)	11 (3)	2 (1)	44 (13)	5 (1)	4 (1)
Affections psychiatriques						
Insomnie	69 (20)	1 (<1)	0	43 (13)	0	0
Affections vasculaires						
Hypertension	45 (13)	8 (2)	1 (<1)	25 (7)	2 (1)	0
Hypotension	41 (12)	4 (1)	3 (1)	10 (3)	2 (1)	2 (1)

Étude clinique randomisée et ouverte de phase III sur l'administration intraveineuse d'un traitement d'association à base de bortézomib utilisé en induction à des patients atteints d'un myélome multiple non traité antérieurement qui sont candidats à une greffe de cellules souches (données groupées sur l'innocuité provenant de 3 études)

Les données sur l'innocuité proviennent de trois études randomisées et ouvertes de phase III (MMY-3003, IFM 2005-01 et MMY-3010), dans le cadre desquelles une dose de 1,3 mg/m² de bortézomib a été administrée en traitement d'induction à des patients ayant récemment reçu un diagnostic de myélome multiple qui étaient candidats à une greffe de cellules souches. Les données provenant de ces études ont été groupées, et on a voulu comparer l'innocuité du schéma d'induction à base de bortézomib (c.-à-d. les associations bortézomib /Adriamycin®/dexaméthasone [VcAD], bortézomib /dexaméthasone [VcD] et bortézomib /thalidomide/dexaméthasone [VcTD]) à celle du schéma d'induction non à base de bortézomib (c.-à-d. les associations vincristine/Adriamycin/dexaméthasone [VAD] et thalidomide/dexaméthasone [TD]). La population groupée de l'analyse de l'innocuité comprenait 1 555 sujets.

Pendant l'induction, 94 % et 96 % des sujets des groupes recevant respectivement un traitement non à base de bortézomib et un traitement à base de bortézomib ont subi au moins 1 événement indésirable en cours de traitement. Tant dans le groupe recevant un traitement non à base de bortézomib que dans celui recevant un traitement à base de bortézomib les événements indésirables très fréquents apparus en cours de traitement (≥ 10 %) durant la phase d'induction étaient les suivants : constipation (traitement non à base de Vc : 28 %; traitement à base de Vc :

31 %), anémie (traitement non à base de Vc : 29 %; traitement à base de Vc : 27 %), nausées (traitement non à base de Vc : 27 %; traitement à base de Vc : 28 %), thrombopénie (traitement non à base de Vc : 22 %; traitement à base de Vc : 31 %), leucopénie (traitement non à base de Vc : 27 %; traitement à base de Vc : 25 %), fatigue (traitement non à base de Vc : 21 %; traitement à base de Vc : 20 %), anomalie de la fonction hépatique (traitement non à base de Vc : 20 %; traitement à base de Vc : 21 %), et pyrexie (traitement non à base de Vc : 20 %; traitement à base de Vc : 20 %). Des cas de neuropathie périphérique ont été signalés plus fréquemment dans le groupe recevant le traitement à base de Vc (19 %) que dans le groupe recevant un traitement non à base de Vc (7 %). Les patients ne présentaient aucun signe de neuropathie périphérique au départ.

Des événements indésirables graves apparus en cours de traitement ont été signalés par 37 % des sujets dans le groupe recevant un traitement non à base de bortézomib et chez 41 % des sujets dans le groupe recevant le traitement à base de bortézomib. Tant dans le groupe recevant un traitement non à base de bortézomib que dans celui recevant un traitement à base de bortézomib, les événements indésirables graves apparus en cours de traitement durant la phase d'induction et qui ont été signalés le plus fréquemment étaient les suivants : pneumonie (traitement non à base de Vc : 6 %; traitement à base de Vc : 5 %), pyrexie (traitement non à base de Vc : 5 %; traitement à base de Vc : 5 %), embolie pulmonaire (traitement non à base de Vc : 2 %; traitement à base de Vc : 3 %), thrombose veineuse profonde (traitement non à base de Vc : 2 %; traitement à base de Vc : 2 %), vomissements (traitement non à base de Vc : 1 %; traitement à base de Vc : 2 %), diarrhée (traitement non à base de Vc : 1 %; traitement à base de Vc : 2 %), et neuropathie sensitive périphérique (traitement non à base de Vc : 0 %; traitement à base de Vc : 3 %). Des cas de perforation diverticulaire ont également été signalés (traitement non à base de Vc : 0,1 %; traitement à base de Vc : 0,4 %). Les incidences d'événements indésirables graves étaient comparables dans les deux groupes de traitement.

Deux pour cent des sujets de chacun des groupes de traitement ont subi, en cours de traitement, un événement indésirable lié au médicament et ayant entraîné un décès. La pneumonie, le choc septique, la sepsis et la défaillance multiviscérale étaient les événements indésirables graves de grade 3 ou plus, liés aux médicaments et ayant entraîné un décès, les plus fréquemment signalés. L'investigateur a signalé un cas de mort subite qu'il a considéré comme lié à bortézomib. L'investigateur de l'étude estimait qu'un cas de myocardite virale mortelle était potentiellement lié au traitement à l'étude (bortézomib/doxorubicine/dexaméthasone). On n'a observé aucune différence importante entre les groupes de traitement pour ce qui est des incidences d'événements indésirables entraînant un décès.

Cinquante-neuf pour cent et 63 % des sujets du groupe recevant respectivement un traitement non à base de bortézomib et un traitement à base de bortézomib ont subi au moins 1 événement indésirable en cours de traitement dont le grade de toxicité était de 3 ou plus; des événements indésirables en cours de traitement, liés au médicament et de grade 3 ou plus ont été signalés chez 45 % et 51 % des sujets, respectivement.

Le tableau 1.3 présente des événements indésirables très fréquents en cours de traitement (≥ 10 %) qui ont été observés dans le cadre de l'étude pivot IFM 2005-01. Le tableau 1.4 présente des

événements indésirables très fréquents en cours de traitement ($\geq 10\%$) provenant des études groupées.

Tableau 1.3 : Événements indésirables de grade 3 ou plus signalés très fréquemment ($\geq 10\%$ dans le groupe recevant un traitement à base de bortézomib) dans le cadre de l'étude de phase III portant sur le traitement d'association à base de bortézomib utilisé en induction menée auprès de patients atteints d'un myélome multiple non traité antérieurement qui étaient candidats à une greffe de cellules souches (IFM-2005 – série d'analyses sur l'innocuité relative à l'induction)

Classe de systèmes-organes de MedDRA Terme préférentiel	Traitement non à base de bortézomib N=239		Traitement à base de bortézomib N=239	
	Total n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Total n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Affections gastro-intestinales				
-Constipation	61 (26)	1 (<1)	60 (25)	1 (<1)
-Nausée	70 (29)	1 (<1)	50 (21)	4 (2)
-Diarrhée	24 (10)	1 (<1)	30 (13)	4 (2)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
-Asthénie	48 (20)	3 (1)	53 (22)	8 (3)
-Pyrexie	56 (23)	6 (3)	32 (13)	2 (1)
-Oedème périphérique	19 (8)	1 (<1)	29 (12)	0
Affections du système nerveux				
-Paresthésie	36 (15)	2 (1)	47 (20)	5 (2)
-Neuropathie périphérique	5 (2)	1 (<1)	29 (12)	8 (3)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
-Dorsalgie	27 (11)	5 (2)	35 (15)	5 (2)
Affections hématologiques et du système lymphatique				
-Anémie	54 (23)	21 (9)	46 (19)	12 (5)
-Thrombopénie	11 (5)	3 (1)	27 (11)	7 (3)
Affections psychiatriques				
-Insomnie	24 (10)	1 (<1)	31 (13)	1 (<1)

Tableau 1.4 : Événements indésirables très fréquents apparus en cours de traitement ($\geq 10\%$ dans le groupe recevant un traitement à base de bortézomib) provenant des études groupées de phase III portant sur un traitement d'association à base de bortézomib utilisé en induction menées auprès de patients atteints d'un myélome multiple non traités antérieurement qui sont candidats à une greffe de cellules souches (provenant de trois études)

Classe de systèmes-organes de MedDRA Terme préférentiel	Traitement non à base de bortézomib N=776		Traitement à base de bortézomib N=779	
	Total n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Total n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
-Fatigue	161 (21)	21 (3)	158 (20)	21 (3)
-Pyrexie	159 (21)	36 (5)	153 (20)	25 (3)
-Oedème périphérique	75 (10)	4 (1)	117 (15)	2 (<1)
-Asthénie	91 (12)	10 (1)	110 (14)	16 (2%)

Classe de systèmes- organes de MedDRA Terme préférentiel	Traitement non à base de bortézomib N=776		Traitement à base de bortézomib N=779	
	Total n (%)	Grade ≥3 n (%)	Total n (%)	Grade ≥3 n (%)
-Oedème	61 (8)	1 (<.1)	79 (10)	3 (<.1)
Affections gastro- intestinales				
-Constipation	214 (28)	8 (1)	242 (31)	10 (1)
-Nausées	206 (27)	9 (1)	215 (28)	22 (3)
-Diarrhée	110 (14)	6 (1)	133 (17)	23 (3)
-Vomissements	87 (11)	6 (1)	95 (12)	18 (2)
Affections du système nerveux				
-Neuropathie périphérique	54 (7)	4 (1)	147 (19)	20 (3)
-Paresthésie	80 (10)	2 (<.1)	101 (13)	11 (1)
-Neuropathie périphérique sensitive	55 (7)	1 (<.1)	101 (13)	19 (2)
Infections et infestations				
-Zona	18 (2)	5 (1)	86 (11)	24 (3)
Affections hématologiques et du système lymphatique				
-Thrombopénie	171 (22)	27 (4)	239 (31)	63 (8)
-Anémie	222 (29)	77 (10)	211 (27)	55 (7)
-Leucopénie	206 (27)	120 (16)	196 (25)	109 (14)
-Leucocytose	84 (11)	3 (<.1)	79 (10)	7 (1)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
-Dorsalgie	94 (12)	20 (3)	100 (13)	25 (3)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
-Hypocalcémie	151 (20)	24 (3)	160 (21)	21 (3)
-Anormalité enzymatique	105 (14)	7 (1)	131 (17)	8 (1)
-Hyperglycémie	138 (18)	31 (4)	122 (16)	26 (3)
-Hypokaliémie	102 (13)	23 (3)	112 (14)	17 (2)
-Hyponatrémie	82 (11)	12 (2)	100 (13)	29 (4)
Affections hépatobiliaires				
-Fonction hépatique anormale	159 (21)	27 (4)	165 (21)	30 (4)
Affections psychiatriques				
-Insomnie	82 (11)	6 (1)	96 (12)	6 (1)

Étude clinique randomisée et ouverte de phase III sur le myélome multiple (bortézomib par voie intraveineuse)

L'incidence des événements indésirables se manifestant en cours de traitement durant l'étude a été de 100 % chez les patients traités par le bortézomib et de 98 % chez les patients traités par dexaméthasone. Parmi les 331 patients traités par le bortézomib, les événements indésirables le plus fréquemment signalés dans l'ensemble ont été des états asthéniques (61 %), la diarrhée (58

%), les nausées (57 %), la constipation (42 %), la neuropathie périphérique (36 %), les vomissements, la fièvre, la thrombopénie (35 % chacun), l'anorexie et une baisse de l'appétit (34 %), l'anémie et les céphalées (26 % chacune), la dyspnée (25 %), la myalgie, les crampes musculaires, les spasmes et la raideur (24 %), les éruptions cutanées (24 %), la toux et la paresthésie (21 % chacune). Les événements indésirables le plus fréquemment signalés parmi les 332 patients du groupe dexaméthasone étaient les troubles psychiatriques (49 %), des états asthéniques (45 %), l'insomnie (27 %), l'anémie (22 %) et la diarrhée (21 %). Quatorze pour cent (14 %) des patients du groupe traité par le bortézomib ont connu un événement indésirable de grade 4. Les toxicités de grade 4 les plus fréquentes étaient la thrombopénie (4 %), la neutropénie (2 %) et l'hypercalcémie (2 %). Seize pour cent (16 %) des patients traités par dexaméthasone ont connu un événement indésirable de grade 4; la toxicité la plus fréquente était l'hyperglycémie (2 %).

Un total de 144 (44 %) patients du groupe traité par le bortézomib ont connu un événement indésirable grave (EIG) pendant l'étude, ainsi que 144 patients (43 %) du groupe traité par dexaméthasone. Un EIG est défini comme tout événement, quelle qu'en soit la cause, qui entraîne la mort, met la vie du patient en danger, nécessite une hospitalisation ou prolonge une hospitalisation en cours, entraîne une incapacité importante ou est considéré comme un événement médical important. Les EIG les plus fréquents dans le groupe traité par le bortézomib ont été la fièvre (6 %), la diarrhée (5 %), la dyspnée ou la pneumonie (4 %), et les vomissements (3 %). Dans le groupe traité par dexaméthasone, les EIG le plus fréquemment signalés ont été la pneumonie (7 %), la fièvre (4 %), et l'hyperglycémie (3 %).

Un total de 145 patients, comprenant 84 (25 %) des 331 patients du groupe traité par le bortézomib et 61 (18 %) des 332 patients traités par la dexaméthasone, ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables considérés par les investigateurs comme étant liés au médicament. Parmi les 331 patients traités par le bortézomib, l'événement lié au médicament le plus fréquemment signalé comme raison de l'arrêt du traitement a été la neuropathie périphérique (8 %). Parmi les 332 patients traités par dexaméthasone, les événements liés au médicament le plus fréquemment signalés comme raison de l'arrêt du traitement ont été les troubles psychotiques et l'hyperglycémie (2 % chacun).

Parmi les 669 patients inscrits dans cette étude, 37 % étaient âgés de 65 ans ou plus. L'incidence des événements de grade 3 et 4 chez les patients traités par le bortézomib était de 64 %, 78 % et 75 % pour les catégories d'âges respectives suivantes : ≥ 50 , 51-64 et ≥ 65 ans.

Dans l'étude de phase III sur le myélome multiple, quatre décès ont été considérés comme étant liés au le bortézomib: il s'agissait de un cas chacun de choc cardiogénique, d'insuffisance respiratoire, d'insuffisance cardiaque congestive et d'arrêt cardiaque. Quatre décès ont été considérés comme étant liés à la dexaméthasone : deux cas de septicémie, un cas de méningite bactérienne et un cas de mort subite à domicile.

Études cliniques non randomisées de phase II sur le myélome multiple en rechute (bortézomib par voie intraveineuse)

Deux études de phase II (voir Monographie de produit, PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES) ont porté sur 228 patients atteints de myélome multiple et recevant du bortézomib à raison d'une dose

de 1,3 mg/m² deux fois par semaine pendant deux semaines, suivies d'une période de repos de 10 jours (cycle de traitement de 21 jours) pendant au plus huit cycles de traitement.

Les événements indésirables le plus souvent signalés ont été des états asthéniques (65 %), les nausées (64 %), la diarrhée (55 %), l'anorexie et une baisse de l'appétit (43 %), la constipation (43 %), la thrombopénie (43 %), la neuropathie périphérique (37 %), la fièvre (36 %), les vomissements (36 %) et l'anémie (32 %). Quatorze pour cent (14 %) des patients ont connu au moins un épisode de toxicité de grade 4, les toxicités les plus fréquentes étant la thrombopénie (3 %) et la neutropénie (3 %).

Pendant les études, un total de 113 (50 %) des 228 patients ont connu des EIG. Les EIG le plus souvent signalés comprenaient la fièvre (7 %), la pneumonie (7 %), la diarrhée (6 %), les vomissements (5 %), la déshydratation (5 %) et les nausées (4 %).

Dix-huit pour cent (18 %) des patients ont connu un événement indésirable considéré par l'investigateur comme étant lié au médicament et ayant entraîné l'arrêt du traitement. Les raisons d'arrêt du traitement incluaient la neuropathie périphérique (5 %), la thrombopénie (4 %), la diarrhée (2 %) et la fatigue (2 %).

Au cours de l'étude clinique de phase II qui regroupait 202 patients, dont 35 % étaient âgés de 65 ans ou plus, l'incidence des événements indésirables de grade > 3 chez les patients traités par le bortézomib était de 74 %, 80 % et 85 % pour les catégories d'âges respectives suivantes : ≤ 50, 51-64 et ≥ 65 ans.

Deux décès ont été signalés et considérés par l'investigateur comme pouvant être liés au médicament à l'étude; il s'agissait d'un arrêt cardiopulmonaire dans un cas et d'une insuffisance respiratoire dans l'autre.

Au cours des deux études de phase II, les patients qui, selon l'opinion de l'investigateur, étaient susceptibles de tirer un bénéfice clinique additionnel étaient autorisés à recevoir du bortézomib au-delà de huit cycles dans le cadre d'une étude de prolongation (voir Monographie de produit, PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES). Par rapport aux patients des études principales, ceux qui ont participé à cette étude de prolongation ont présenté une incidence plus élevée d'une liste d'événements indésirables comprenant oedèmes de tout type (41 % par rapport à 29 %), événements indésirables de grade 4 (22 % par rapport à 5 %) et événements indésirables graves (48 % par rapport à 33 %). De même, et toujours par rapport aux études principales de phase II, il y avait également dans cette étude de prolongation une incidence plus élevée d'oedèmes des membres inférieurs (27 % par rapport à 10 %), d'hyperglycémie (19 % par rapport à 5 %), d'augmentation de la créatinine sanguine (13 % par rapport à 3 %), de toux productive (13 % par rapport à 2 %), d'hypoprotéïnémie (10 % par rapport à 0 %) et de douleur de la cage thoracique (10 % par rapport à 0 %). La plupart de ces événements indésirables ont été d'intensité légère à modérée et aucun n'a été signalé en tant qu'EIG. En ce qui concerne les effets secondaires fréquemment signalés attribuables à bortézomib, il n'y a eu aucune indication d'incidence accrue en rapport avec l'augmentation de la dose cumulative.

Lymphome du manteau

Étude de phase II non randomisée menée auprès de patients qui présentent un lymphome du manteau en rechute ou réfractaire (bortézomib par voie intraveineuse)

Les paramètres d'innocuité chez les patients atteints de lymphome du manteau en rechute ou réfractaire ont été évalués dans une étude de phase II, qui a inclus 155 patients traités par le bortézomib à la posologie recommandée de 1,3 mg/m² deux fois par semaine aux jours 1, 4, 8 et 11 d'un cycle de 21 jours. Les événements indésirables le plus fréquemment signalés ont été : asthénie (72 %), neuropathie périphérique (55 %), constipation (50 %), diarrhée (47 %), nausées (44 %), diminution de l'appétit (39 %), vomissements (27 %), éruption cutanée (28 %), oedème (28 %), anémie (17 %), étourdissements (à l'exclusion du vertige) (23 %), dyspnée (23 %), thrombopénie (21 %) et insomnie (21 %). Le profil d'innocuité du bortézomib a été similaire chez ces patients à celui observé chez les patients atteints de myélome multiple. Une différence notable entre les deux populations de patients a été la plus grande fréquence de thrombopénie, de neutropénie, d'anémie, de nausées, de vomissements et de fièvre chez les patients atteints de myélome multiple comparativement à ceux atteints de lymphome du manteau, tandis que la neuropathie périphérique, l'éruption cutanée et le prurit ont été plus fréquents chez les patients atteints de lymphome du manteau que chez ceux atteints de myélome multiple. L'événement indésirable le plus fréquent ayant conduit à l'interruption du bortézomib par les patients a été la neuropathie périphérique (10 %).

Les effets indésirables médicamenteux survenus le plus fréquemment pendant le traitement, et dont l'incidence a été $\geq 10\%$ au cours des études de phase III et de phase II sur le myélome multiple en rechute, sont respectivement présentés dans les tableaux 1.5 et 1.6 selon la classe de systèmes-organes. De la même manière, les effets indésirables survenus le plus fréquemment pendant le traitement et dont l'incidence a été $\geq 10\%$ au cours de l'étude de phase II sur le lymphome du manteau sont présentés dans le tableau 1.7 selon la classe de systèmes-organes.

Tableau 1.5 : Événements indésirables de grade 3 et 4 signalés le plus fréquemment ($\geq 10\%$ dans le groupe bortézomib par voie intraveineuse) dans l'étude randomisée de phase III sur le myélome multiple (n = 663)

Classe de systèmes-organes	Groupes de traitement					
	Bortézomib (n=331) [n (%)]		Événements de grade 4	Dexaméthasone (n=332) [n (%)]		
	Tous les événements	Événements de grade 3		Tous les événements	Événements de grade 3	Événements de grade 4
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Thrombopénie	115 (35)	85 (26)	12 (4)	36 (11)	18 (5)	4 (1)
Anémie SAP	87 (26)	31 (9)	2 (<1)	74 (22)	32 (10)	3 (<1)
Neutropénie	62 (19)	40 (12)	8 (2)	5 (2)	4 (1)	0
Affections gastro-intestinales						
Diarrhée SAP ou selles défectives	192 (58)	24 (7)	0	70 (21)	6 (2)	0
Nausées	190 (57)	8 (2)	0	46 (14)	0	0
Constipation	140 (42)	7 (2)	0	49 (15)	4 (1)	0
Vomissements SAP	117 (35)	11 (3)	0	20 (6)	4 (1)	0
Douleurs abdominales SAP	53 (16)	6 (2)	0	12 (4)	1 (<1)	0
Dyspepsie	32 (10)	2 (<1)	0	28 (8)	0	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						

Classe de systèmes-organes	Groupes de traitement					
	Bortézomib (n=331) [n (%)]			Dexaméthasone (n=332) [n (%)]		
	Tous les événements	Événements de grade 3	Événements de grade 4	Tous les événements	Événements de grade 3	Événements de grade 4
Asthénie (fatigue, faiblesse, malaise, fatigue aggravée, léthargie)	201 (61)	39 (12)	1 (<1)	148 (45)	20 (6)	0
Pyrexie	116 (35)	6 (2)	0	54 (16)	4 (1)	1 (<1)
Œdème des membres inférieurs, œdème périphérique, enflure périphérique, œdème SAP	56 (17)	0	0	65 (20)	1 (<1)	0
Frissons	37 (11)	0	0	8 (2)	0	0
Douleur SAP	33 (10)	7 (2)	0	12 (4)	2 (<1)	1 (<1)
Infections et infestations						
Infection nasopharyngée	45 (14)	1 (<1)	0	22 (7)	0	0
<i>Herpes zoster</i> (y compris à plusieurs dermatomes ou disséminé)	42 (13)	6 (2)	0	15 (5)	4 (1)	1 (<1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Anorexie, baisse de l'appétit SAP	112 (34)	9 (3)	0	31 (9)	1 (<1)	0
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif						
Douleur osseuse, douleur osseuse aggravée	54 (16)	12 (4)	0	53 (16)	11 (3)	0
Crampes musculaires, spasmes musculaires, raideur musculaire, myalgie	78 (24)	2 (<1)	0	66 (20)	5 (2)	0
Arthralgie, raideur articulaire	49 (15)	3 (<1)	0	35 (11)	5 (2)	0
Douleur aux membres	50 (15)	5 (2)	0	24 (7)	2 (<1)	0
Douleur lombaire	46 (14)	10 (3)	0	33 (10)	4 (1)	0
Douleur musculo-squelettique	33 (10)	3 (<1)	0	11 (3)	3 (<1)	0
Affections du système nerveux						
Neuropathie périphérique SAP, neuropathie périphérique aggravée, neuropathie sensitive périphérique	119 (36)	24 (7)	2 (<1)	28 (8)	1 (<1)	1 (<1)
Céphalées SAP	85 (26)	3 (<1)	0	43 (13)	2 (<1)	0
Paresthésies, sensations de brûlure SAP	70 (21)	5 (2)	0	28 (8)	0	0
Étourdissements (à l'exclusion du vertige)	45 (14)	3 (<1)	0	34 (10)	0	0
Affections psychiatriques						
Insomnie	60 (18)	1 (<1)	0	90 (27)	5 (2)	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						
Dyspnée SAP, dyspnée d'effort	84 (25)	17 (5)	1 (<1)	65 (20)	9 (3)	2 (<1)
Toux	70 (21)	2 (<1)	0	35 (11)	1 (<1)	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Éruption cutanée SAP, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée généralisée, éruption cutanée maculaire, éruption cutanée papuleuse, érythème, urticaire SAP	79 (24)	6 (2)	0	28 (8)	0	0
Affections vasculaires						
Hypotension orthostatique, hypotension SAP, hypotension	38 (11)	3 (<1)	0	6 (2)	2 (<1)	1 (<1)

Classe de systèmes-organes	Groupes de traitement					
	Bortézomib (n=331) [n (%)]			Dexaméthasone (n=332) [n (%)]		
	Tous les événements	Événements de grade 3	Événements de grade 4	Tous les événements	Événements de grade 3	Événements de grade 4
posturale						

SAP : sans autre précision

[‡]Termes préconisés appliqués à la CSO des troubles généraux et des anomalies au site d'administration ou à celui des affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif.

Tableau 1.6 : Événements indésirables signalés le plus fréquemment ($\geq 10\%$ de l'ensemble) dans 2 essais cliniques de phase II sur le myélome multiple (n = 228)

Classe de systèmes-organes	Patients traités par le bortézomib par voie intraveineuse à raison de 1,3 mg/m ² /dose (n = 228)		
	Tous les événements n (%)	Événements de grade 3 n (%)	Événements de grade 4 n (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Thrombopénie	97 (43)	61 (27)	7 (3)
Anémie SAP ou anémie aggravée SAP, baisse du taux d'hémoglobine, baisse du taux de globules rouges [†]	74 (32)	21 (9)	0
Neutropénie ou neutropénie aggravée	54 (24)	29 (13)	6 (3)
Affections oculaires			
Vision floue	25 (11)	1 (<1)	0
Affections gastro-intestinales			
Nausées ou nausées aggravées	145 (64)	15 (7)	0
Diarrhée SAP ou selles défectives	125 (55)	16 (7)	2 (1)
Constipation ou constipation aggravée	99 (43)	5 (2)	0
Vomissements SAP	82 (36)	16 (7)	1 (<1)
Douleur abdominale SAP, douleur abdominale supérieure, gêne abdominale	45 (20)	5 (2)	0
Dyspepsie	30 (13)	0	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Asthénie (fatigue, faiblesse, malaise, fatigue aggravée, léthargie)	149 (65)	42 (18)	1 (<1)
Pyrexie	82 (36)	9 (4)	0
OEdème périphérique, oedème des membres inférieurs, enflure périphérique [‡]	48 (21)	2 (1)	0
Frissons	27 (12)	1 (<1)	0
Douleur SAP	22 (10)	3 (1)	0
Infections et infestations			
Infection des voies respiratoires supérieures SAP	41 (18)	0	0
Herpes zoster (y compris à plusieurs dermatomes ou disséminé)	26 (11)	2 (1)	0
Pneumonie SAP	23 (10)	12 (5)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Anorexie, baisse de l'appétit SAP	99 (43)	6 (3)	0
Déshydratation	42 (18)	15 (7)	0
Perte de poids, retard staturo-pondéral [§]	26 (11)	2 (1)	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Arthralgie, raideur articulaire	63 (28)	11 (5)	0
Douleur aux membres	59 (26)	16 (7)	0
Crampes musculaires, spasmes musculaires, raideur musculaire, myalgie	60 (26)	8 (4)	0
Douleur osseuse, douleur osseuse aggravée	39 (17)	11 (5)	0
Douleur lombaire	31 (14)	9 (4)	0

Classe de systèmes-organes	Patients traités par le bortézomib par voie intraveineuse à raison de 1,3 mg/m ² /dose (n = 228)		
	Tous les événements n (%)	Événements de grade 3 n (%)	Événements de grade 4 n (%)
Affections du système nerveux			
Neuropathie périphérique SAP, neuropathie périphérique aggravée, neuropathie sensitive périphérique	84 (37)	31 (14)	0
Céphalées SAP	63 (28)	8 (4)	0
Étourdissements (à l'exclusion du vertige)	48 (21)	3 (1)	0
Paresthésie, sensation de brûlure SAP	32 (14)	5 (2)	0
Dysgueusie	29 (13)	1 (<1)	0
Hypoesthésie	26 (11)	1 (<1)	0
Affections psychiatriques			
Insomnie	62 (27)	3 (1)	0
Anxiété NCA	32 (14)	0	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Dyspnée SAP, dyspnée d'effort, exacerbation d'une dyspnée	66 (29)	8 (4)	1 (<1)
Toux	39 (17)	1 (<1)	0
Épistaxis	23 (10)	1 (<1)	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Éruption cutanée SAP, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée généralisée, éruption cutanée maculaire, éruption cutanée papuleuse, érythème, urticaire SAP	63 (28)	1 (<1)	0
Prurit SAP, prurit généralisé	28 (12)	0	0
Affections vasculaires			
Hypotension orthostatique, hypotension SAP, hypotension posturale	27 (12)	8 (4)	0

SAP : sans autre précision

NCA : non classé ailleurs

† Termes préconisés appliqués à la CSO (Classe de systèmes-organes) des affections hématologiques et du système lymphatique ou à celui des investigations.

‡ Termes préconisés appliqués à la CSO des troubles généraux et des anomalies au site d'administration ou à celui des affections musculosquelettiques et des tissus conjonctifs.

¥ Termes préconisés appliqués à la CSO des investigations ou à celui des affections du métabolisme et de la nutrition.

Tableau 1.7 : Événements indésirables signalés le plus fréquemment (≥ 10% de l'ensemble) dans l'étude de phase II sur le lymphome du manteau

Classe de systèmes-organes	Patients traités par le bortézomib par voie intraveineuse à raison de 1,3 mg/m ² /dose (n = 155)	
	Tous les événements n (%)	≥ Grade 3 n (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Thrombopénie	33 (21)	17 (11)
Anémie	27 (17)	4 (3)
Affections gastro-intestinales		
Constipation	77 (50)	4 (3)
Diarrhée	73 (47)	11 (7)
Nausées	68 (44)	4 (3)
Vomissements	42 (27)	4 (3)
Douleur abdominale	24 (15)	8 (5)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		

Troubles asthéniques	112 (72)	29 (19)
OEdème	44 (28)	4 (3)
Pyrexie	30 (19)	2 (1)
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures	24 (15)	1 (<1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	60 (39)	5 (3)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	20 (13)	2 (1)
Myalgie	15 (10)	0
Affections du système nerveux		
Neuropathie périphérique †	85 (55)	20 (13)
Étourdissements (à l'exclusion du vertige)	36 (23)	5 (3)
Céphalées	26 (17)	0
Affections psychiatriques		
Insomnie	33 (21)	1 (<1)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Dyspnée	35 (23)	7 (5)
Toux	30 (19)	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée	43 (28)	4 (3)
Affections vasculaires		
Hypotension	23 (15)	5 (3)

† Le terme « neuropathie périphérique » comprend toutes les entités rassemblées sous le terme « neuropathie périphérique NCA » (neuropathie périphérique SAP, neuropathie périphérique aggravée, neuropathie périphérique sensitive, neuropathie périphérique motrice et neuropathie SAP).

Étude randomisée de phase III menée auprès de patients atteints de lymphome du manteau non traité antérieurement (bortézomib par voie intraveineuse)

Les données d'innocuité se rapportant aux patients atteints de lymphome du manteau non traité antérieurement ont été évaluées dans une étude de phase III, qui portait sur 240 patients traités par le bortézomib à la dose recommandée de 1,3 mg/m² en association avec le rituximab, la cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone [VcR-CAP], comparativement à 242 patients traités par le rituximab, la cyclophosphamide, la doxorubicine, la vincristine et la prednisone [R-CHOP]. En général, le profil d'innocuité du bortézomib chez ces patients était comparable à celui observé chez les patients atteints de myélome multiple. Les réactions indésirables le plus fréquemment rapportées sont présentées au tableau 1.8. Les réactions indésirables de grade 3 ou plus les plus fréquentes (≥ 10 %) étaient neutropénie (VcR-CAP : 83 % p/r à R-CHOP : 65 %), thrombopénie (VcR-CAP : 56 % p/r à R-CHOP : 5 %), leucopénie (VcR-CAP : 43 % p/r à R-CHOP : 27 %), lymphopénie (VcR-CAP : 25 % p/r à R-CHOP : 7 %), anémie (VcR-CAP : 13 % p/r à R-CHOP : 11 %) et neutropénie fébrile (15 % p/r à 13 %).

L'incidence de saignements (de grade ≥ 3) associés à une faible numération plaquettaire (≥ grade 3) jusqu'à la fin de l'événement hémorragique, dans un même cycle ou un cycle antérieur, était de 1 % (3 patients) dans le groupe VcR-CAP et de < 1 % (1 patient) dans le groupe R-CHOP. Tous les saignements se sont résorbés sans séquelles dans le groupe VcR-CAP.

Des infections ont été signalées chez 31 % des patients du groupe VcR-CAP et 23 % des patients du groupe R-CHOP. Des infections des voies respiratoires et des poumons ont été rapportées, sous le terme prédominant préconisé de pneumonie (VcR-CAP : 8 % p/r à R-CHOP : 5 %). L'incidence de réactivation du virus varicelle-zona était de 4,6 % dans le groupe VcR-CAP et de 0,8 % dans le groupe R-CHOP. Un amendement du protocole a rendu obligatoire la prophylaxie

antivirale.

L'abandon du traitement en raison d'une réaction indésirable médicamenteuse a eu lieu chez 7,9 % des sujets du groupe VcR-CAP, comparativement à 5,8 % chez les sujets du groupe R-CHOP. La réaction indésirable la plus fréquente ayant entraîné l'abandon du traitement a été la neuropathie périphérique sensitive (13 % dans le groupe VcR-CAP par rapport à 0,4 % dans le groupe R-CHOP).

Tableau 1.8. Réactions indésirables de grades 3 et ≥ 4 le plus fréquemment signalées (≥ 5 %) dans l'étude de phase III sur le lymphome du manteau comparant VcR-CAP* à R-CHOP*

Classe de systèmes-organes Terme préconisé	VcR-CAP n=240			R-CHOP n=242		
	Total n (%)	Toxicité de grade 3 n (%)	Toxicité de grade ≥ 4 n (%)	Total n (%)	Toxicité de grade 3 n (%)	Toxicité de grade ≥ 4 n (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Neutropénie	209 (87)	32 (13)	168 (70)	172 (71)	31 (13)	125 (52)
Leucopénie	116 (48)	34 (14)	69 (29)	87 (36)	39 (16)	27 (11)
Anémie	106 (44)	27 (11)	4 (2)	71 (29)	23 (10)	4 (2)
Thrombopénie	172 (72)	59 (25)	76 (32)	42 (17)	9 (4)	3 (1)
Neutropénie fébrile	41 (17)	24 (10)	12 (5)	33 (14)	17 (7)	15 (6)
Lymphopénie	68 (28)	25 (10)	36 (15)	28 (12)	15 (6)	2 (1)
Affections du système nerveux						
Neuropathie sensitive périphérique	53 (22)	11 (5)	1 (< 1)	45 (19)	6 (3)	0
Neuropathie périphérique	18 (8)	4 (2)	0	18 (7)	2 (1)	0
Hypoesthésie	14 (6)	3 (1)	0	13 (5)	0	0
Paresthésie	14 (6)	2 (1)	0	11 (5)	0	0
Neuralgie	25 (10)	9 (4)	0	1 (< 1)	0	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Fatigue	43 (18)	11 (5)	1 (< 1)	38 (16)	5 (2)	0
Pyrexie	48 (20)	7 (3)	0	23 (10)	5 (2)	0
Asthénie	29 (12)	4 (2)	1 (< 1)	18 (7)	1 (< 1)	0
OEdème périphérique	16 (7)	1 (< 1)	0	13 (5)	0	0
Affections gastro-intestinales						
Nausée	54 (23)	1 (< 1)	0	28 (12)	0	0
Constipation	42 (18)	1 (< 1)	0	22 (9)	2 (1)	0
Stomatite	20 (8)	2 (1)	0	19 (8)	0	1 (< 1)
Diarrhée	59 (25)	11 (5)	0	11 (5)	3 (1)	1 (< 1)
Vomissement	24 (10)	1 (< 1)	0	8 (3)	0	0
Distension abdominale	13 (5)	0	0	4 (2)	0	0
Infections et infestations						
Pneumonie	20 (8)	8 (3)	5 (2)	11 (5)	5 (2)	3 (1)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Alopécie	31 (13)	1 (< 1)	1 (< 1)	33 (14)	4 (2)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Hyperglycémie	10 (4)	1 (< 1)	0	17 (7)	10 (4)	0
Perte d'appétit	36 (15)	2 (1)	0	15 (6)	1 (< 1)	0
Hypokaliémie	11 (5)	3 (1)	1 (< 1)	6 (3)	1 (< 1)	0
Affections vasculaires						
Hypertension	15 (6)	1 (< 1)	0	3 (1)	0	0

Classe de systèmes-organes Terme préconisé	VcR-CAP n=240			R-CHOP n=242		
	Total n (%)	Toxicité de grade 3 n (%)	Toxicité de grade ≥ 4 n (%)	Total n (%)	Toxicité de grade 3 n (%)	Toxicité de grade ≥ 4 n (%)
Affections psychiatriques						
Insomnie	16 (7)	1 (< 1)	0	8 (3)	0	0

Légende: R-CHOP=rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone;
VcR-CAP= Bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone.

Résumé des essais cliniques comparant l'administration par voie intraveineuse et sous-cutanée de bortézomib chez les patients atteints d'un myélome multiple en rechute

L'innocuité et l'efficacité du bortézomib administré par voie sous-cutanée ont été évaluées dans le cadre d'une étude de phase III à la dose recommandée de 1,3 mg/m². Il s'agissait d'une étude randomisée et comparative évaluant le bortézomib administré par voie intraveineuse et par voie sous-cutanée chez 222 patients atteints d'un myélome multiple en rechute. L'innocuité décrite ci-dessous et au tableau 1.9 reflète l'exposition au bortézomib administré par voie sous-cutanée (n = 147) et par voie intraveineuse (n = 74).

Tableau 1.9 : Incidence des effets indésirables du bortézomib signalés chez ≥ 10 % des patients dans l'étude de phase III sur le myélome multiple en rechute comparant le bortézomib administré par voie intraveineuse (i.v.) et sous-cutanée (s.c.)

Classe de systèmes-organes (MedDRA) Terme recommandé	Total n (%)	i.v. (N=74)		Total n (%)	s.c. (N=147)	
		Grade de toxicité, n (%)	≥4		Grade de toxicité, n (%)	≥4
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Anémie	26 (35)	6 (8)	0	53 (36)	14 (10)	4 (3)
Leucopénie	16 (22)	4 (5)	1 (1)	29 (20)	9 (6)	0
Neutropénie	20 (27)	10 (14)	3 (4)	42 (29)	22 (15)	4 (3)
Thrombopénie	27 (36)	8 (11)	6 (8)	52 (35)	12 (8)	7 (5)
Affections gastro-intestinales						
Douleur abdominale	8 (11)	0	0	5 (3)	1 (1)	0
Douleur abdominale haute	8 (11)	0	0	3 (2)	0	0
Constipation	11 (15)	1 (1)	0	21 (14)	1 (1)	0
Diarrhée	27 (36)	3 (4)	1 (1)	35 (24)	2 (1)	1 (1)
Nausées	14 (19)	0	0	27 (18)	0	0
Vomissements	12 (16)	0	1 (1)	17 (12)	3 (2)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Asthénie	14 (19)	4 (5)	0	23 (16)	3 (2)	0
Fatigue	15 (20)	3 (4)	0	17 (12)	3 (2)	0
Fièvre	12 (16)	0	0	28 (19)	0	0
Infections et infestations						
Zona	7 (9)	1 (1)	0	16 (11)	2 (1)	0

Classe de systèmes-organes (MedDRA)	Total	i.v. (N=74)		Total	s.c. (N=147)	
		Grade de toxicité, n (%)	≥4		Grade de toxicité, n (%)	≥4
Terme recommandé	n (%)	3	≥4	n (%)	3	≥4
Investigations						
Poids abaissé	2 (3)	1 (1)	0	22 (15)	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Appétit diminué	7 (9)	0	0	14 (10)	0	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif						
Douleur d'un membre	8 (11)	2 (3)	0	8 (5)	1 (1)	0
Dorsalgie	8 (11)	1 (1)	1 (1)	21 (14)	1 (1)	0
Affections du système nerveux						
Céphalée	8 (11)	0	0	5 (3)	0	0
Néuralgie	17 (23)	7 (9)	0	35 (24)	5 (3)	0
Neuropathie périphérique sensitive (NCA)	39 (53)	11 (15)	1 (1)	56 (38)	8 (5)	1 (1)
Affections psychiatriques						
Insomnie	8 (11)	0	0	18 (12)	0	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						
Dyspnée	9 (12)	2 (3)	0	11 (7)	2 (1)	0
Affections vasculaires						
Hypertension	3 (4)	0	0	14 (10)	3 (2)	0

Remarque : Les pourcentages dans la colonne « Total » pour chaque groupe ont été calculés en utilisant le nombre de sujets dans chaque groupe comme dénominateur. Les pourcentages des sous-groupes de grade de toxicité ont été calculés en utilisant le nombre de sujets dans chaque groupe comme dénominateur.

NCA : Non classé ailleurs

En général, les données sur l'innocuité étaient similaires pour les groupes de traitement sous-cutané et intraveineux. On a observé des différences sur le plan des taux d'événements indésirables de grade ≥ 3 . On a signalé des différences ≥ 5 % pour ce qui est de la néuralgie (3 % [s.c.] p/r à 9 % [i.v.], de la neuropathie périphérique (6 % [s.c.] p/r à 16 % [i.v.]) et de la thrombopénie (13 % [s.c.] p/r à 19 % [i.v.]).

On a signalé que 6 % des patients avaient subi une réaction indésirable locale avec l'administration sous-cutanée, principalement une rougeur. On a signalé des réactions sévères chez seulement deux sujets (1 %). Ces réactions locales sévères comprenaient un cas de prurit et un cas de rougeur. Elles ont rarement donné lieu à des modifications de la dose et se sont toutes résorbées dans un intervalle médian de six jours.

Des effets indésirables médicamenteux ont nécessité une réduction de la dose chez 31 % des patients du groupe recevant le traitement par voie sous-cutanée, comparativement à 43 % de ceux

du groupe recevant le traitement par voie intraveineuse. Les événements indésirables les plus fréquents ayant donné lieu à une réduction de la dose comprenaient la neuropathie périphérique sensitive (17 % dans le groupe de traitement sous-cutané comparativement à 31 % dans le groupe de traitement intraveineux) et la névralgie (11 % dans le groupe de traitement sous-cutané comparativement à 19 % dans le groupe de traitement intraveineux).

Événements indésirables graves et événements ayant entraîné l'arrêt du traitement dans l'étude comparant le bortézomib administré par voie sous-cutanée et par voie intraveineuse dans le traitement du myélome multiple en rechute

L'incidence des événements indésirables graves était similaire dans le groupe de traitement sous-cutané (36 %) et dans le groupe de traitement intraveineux (35 %). Les événements indésirables graves le plus fréquemment signalés dans le groupe de traitement sous-cutané étaient la pneumonie (6 %) et la fièvre (3 %). Dans le groupe de traitement intraveineux, les effets indésirables graves le plus souvent signalés étaient la pneumonie (7 %), la diarrhée (4 %), la neuropathie périphérique sensitive (3 %) et l'insuffisance rénale (3 %).

Dans le groupe de traitement sous-cutané, 27 patients (18 %) ont arrêté le traitement à l'étude en raison d'un événement indésirable médicamenteux, comparativement à 17 patients (23 %) dans le groupe de traitement intraveineux. Parmi les 147 patients ayant reçu le traitement par voie sous-cutanée, les événements médicamenteux signalés le plus fréquemment comme raison d'arrêt du médicament étaient la neuropathie périphérique sensitive (5 %) et la névralgie (5 %). Parmi les 74 patients ayant reçu le traitement par voie intraveineuse, les événements indésirables médicamenteux signalés le plus fréquemment comme raison d'arrêt du médicament étaient la neuropathie périphérique sensitive (9 %) et la névralgie (9 %).

Deux patients du groupe de traitement sous-cutané et un patient (1 %) du groupe de traitement intraveineux sont décédés en raison d'un événement indésirable médicamenteux survenu pendant le traitement. Dans le groupe de traitement sous-cutané, les causes de décès étaient la pneumonie (1 cas) et la mort subite (1 cas). Dans le groupe de traitement intraveineux, la cause du décès était une insuffisance coronarienne.

Événements indésirables graves survenus lors d'autres études cliniques (hémopathies malignes ou tumeurs solides)

Les événements indésirables graves suivants, considérés comme importants sur le plan clinique, (événements non décrits ci-dessus) ont été signalés au cours d'essais cliniques chez des patients traités par le bortézomib en monothérapie ou en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques. Ces études ont été menées auprès de patients présentant des hémopathies malignes ou des tumeurs solides.

Affections hématologiques et du système lymphatique : coagulation intravasculaire disséminée.

Affections cardiaques : angine de poitrine, aggravation d'une fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, bradycardie, arrêt sinusal, amylose cardiaque, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque

congestive, ischémie myocardique, infarctus du myocarde, péricardite, épanchement péricardique, oedème pulmonaire, tachycardie ventriculaire.

On a signalé un cas de torsades de pointes (non décrit ci-dessus) chez un patient recevant du bortézomib ; on n'a pas établi de relation causale.

Affections de l'oreille et du labyrinthe : altération de l'audition.

Affections oculaires : diplopie.

Affections gastro-intestinales : ascites, dysphagie, fécalome, gastroentérite, gastrite hémorragique, hémorragie gastro-intestinale, hématomérose, gastroduodénite hémorragique, iléus paralytique, obstruction du gros intestin, obstruction intestinale paralytique, obstruction de l'intestin grêle, perforation du gros intestin, stomatite, méléna, pancréatite aiguë.

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : érythème au point d'injection. Affections hépatobiliaires : cholestase, hémorragie hépatique, hyperbilirubinémie, thrombose de la veine porte, hépatite et insuffisance hépatique.

Troubles du système immunitaire : réaction anaphylactique, hypersensibilité médicamenteuse, réaction immunitaire de type III, insuffisance rénale aiguë (néphropathie glomérulaire proliférative), polyarthrite diffuse et éruption cutanée.

Infections et infestations : aspergillose, bactériémie, infection urinaire, infection herpétique, listériose, choc septique, toxoplasmose, candidose orale.

Blessures, intoxication et complications liées aux interventions : fracture du squelette, hématome sous-dural.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypocalcémie, hyperuricémie, hypokaliémie, hyperkaliémie, hyponatrémie, hyponatrémie, syndrome de lyse tumorale.

Affections du système nerveux : ataxie, coma, étourdissement, dysarthrie, dysautonomie, encéphalopathie, paralysie crânienne, grand mal, accident cérébral hémorragique, dysfonction motrice, compression de la moelle épinière, paralysie, paraplégie, accident ischémique transitoire.

Affections psychiatriques : agitation, confusion, modifications de l'état mental, trouble psychotique, idées suicidaires.

Affections rénales et urinaires : calcul rénal, hydronéphrose bilatérale, spasme de la vessie, hématurie, cystite hémorragique, incontinence urinaire, rétention d'urine, insuffisance rénale (aiguë et chronique), glomérulonéphrite proliférative.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : syndrome respiratoire aigu sévère,

pneumonie par aspiration, atélectasie, exacerbation d'une maladie pulmonaire obstructive chronique, dysphagie, épistaxis, hémoptysie, hypoxie, infiltration pulmonaire, épanchement pleural, pneumopathie inflammatoire, détresse respiratoire, insuffisance respiratoire.

Affections cutanées et sous-cutanées : urticaire, oedème de la face, vascularite leucocytoclasique.

Affections vasculaires : accident cérébrovasculaire, thrombose veineuse profonde, embolie périphérique, embolie pulmonaire, hypertension pulmonaire.

Résultats hématologiques et de chimie clinique anormaux

On s'attend à trouver des anomalies hématologiques chez les patients souffrant de myélome multiple à un stade avancé. Dans le cas du bortézomib on a observé une thrombopénie cyclique, le nombre de plaquettes diminuant progressivement pendant la période d'administration du produit (jours 1 à 11), pour revenir à la valeur de départ pendant la période de repos (jours 12 à 21), lors de chaque cycle de traitement. Le taux d'hémoglobine et la numération absolue des neutrophiles (NAN) ont eu tendance à augmenter au cours de tous les cycles de traitement, en particulier suite à une évolution favorable de la maladie sous-jacente. On a observé une tendance à la baisse de la numération absolue des lymphocytes pendant les 8 cycles de traitement; on n'a cependant remarqué aucune tendance particulière pour chaque cycle. On a observé des effets sur les taux d'électrolytes et de calcium (hyperkaliémie et hypokaliémie, hypernatrémie et hyponatrémie, hypercalcémie et hypocalcémie), de même qu'une hypophosphatémie, une hypochlorémie et une hypomagnésémie.

Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Les événements indésirables suivants ont été signalés après la mise sur le marché du médicament:

- **Affections hématologiques et du système lymphatique:** microangiopathie thrombotique
- **Affections oculaires:** chalazion/blépharite
- **Événements psychiatriques/neurologiques :** crises convulsives, altérations de l'état mental, encéphalopathie, psychose aiguë, détérioration de l'acuité auditive bilatérale, dysautonomie, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, neuropathie autonome, neuropathie optique et cécité, leucoencéphalopathie multifocale progressive (infection par le virus de John Cunningham [JC])
- **Événements cardiovasculaires :** tachycardie, insuffisance cardiaque, tamponade cardiaque, péricardite, arrêt cardiaque et cardiopulmonaire, bloc cardiaque complet, choc cardiogénique
- **Événements pulmonaires :** hypertension artérielle pulmonaire, pneumopathie inflammatoire, insuffisance respiratoire, hémorragie alvéolaire pulmonaire, épanchement pleural, oedème pulmonaire aigu, pneumopathie infiltrante diffuse aiguë
- **Événements hémorragiques graves :** hémorragie sous-arachnoïdienne, hémorragie cérébro-méningée, coagulation intravasculaire disséminée, accident ischémique cérébral, colite ischémique, ischémie de la moelle épinière

- **Événements d'hypersensibilité** : maladies des complexes immuns, oedème de Quincke, réaction anaphylactique
- **Anomalies hépatiques/biliaires/pancréatiques** : augmentation des taux de transaminases, de phosphatase-alcaline et de gamma-glutamyl-transférase, lésions hépatocellulaires, hépatite, pancréatite
- **Anomalies rénales** : insuffisance rénale aiguë, syndrome néphrotique, acidose tubulaire rénale, nécrose rénale, syndrome hémolytique et urémique, perte de greffon et perte de greffon rénal
- **Infections bactériennes et virales** : septicémie et choc septique, herpès méningo-encéphalitique, herpès ophtalmique
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, dermatose aiguë fébrile neutrophilique (syndrome de Sweet), vascularite leucocytoclasique
- **Troubles gastro-intestinaux** : colite ischémique, iléus paralytique, occlusion intestinale
- **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : hypercalcémie et hypocalcémie, hyperkaliémie et hypokaliémie, hyponatrémie grave, sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, syndrome de lyse tumorale
- **Autre** : amylose

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Le bortézomib est un substrat d'isoenzymes 3A4, 2C19, 1A2, 2D6 et 2C9 du cytochrome P450 (CYP) des microsomes hépatiques humains, ainsi qu'un faible inhibiteur des isoenzymes 1A2, 2C9, 2D6 et 3A4 du CYP (CI₅₀ ≥ 30 µM ou 11,5 µg/ml) et du CYP 2C19 (CI₅₀ ≥ 18 µM ou 6,9 µg/ml).

Une étude sur les interactions médicamenteuses évaluant l'effet de la rifampicine, un puissant inducteur du CYP 3A4, sur la pharmacocinétique du bortézomib administré par voie intraveineuse, a montré une réduction de 45 % de l'ASC moyenne du bortézomib, d'après les données portant sur six patients. L'utilisation concomitante du bortézomib avec des inducteurs puissants du CYP 3A4 n'est donc pas recommandée, car l'efficacité pourrait être réduite. Parmi les inducteurs du CYP 3A4, on compte la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital et le millepertuis commun. L'effet de la dexaméthasone, un plus faible inducteur du CYP 3A4, a été évalué lors de cette même étude sur les interactions médicamenteuses. Aucun effet significatif n'a été observé sur la pharmacocinétique du bortézomib, d'après les données de sept patients.

Dans le cadre d'une étude de petite envergure évaluant l'effet du kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A, les résultats étaient variables et les effets du kétoconazole ne sont pas entièrement connus. L'étude a montré une augmentation de 35 % (IC à 90 % : 1,032 à 1,772) de l'ASC moyenne du bortézomib en présence de kétoconazole, d'après les données se rapportant à

12 patients. Par conséquent, il est de mise d'utiliser le bortézomib avec prudence en association avec des inhibiteurs puissants du CYP 3A4 tels que le kétoconazole et le ritonavir.

Une étude menée sur les interactions médicamenteuses évaluant l'effet de l'oméprazole, un inhibiteur puissant du CYP 2C19 n'a indiqué aucun effet significatif sur la pharmacocinétique du bortézomib, d'après les données de 17 patients.

Une étude sur les interactions médicamenteuses évaluant l'effet de l'association melphalan-prednisone sur le bortézomib administré par voie intraveineuse a montré une augmentation de 17 % de l'ASC moyenne du bortézomib, d'après les données de 21 patients.

Au cours des essais cliniques, des hypoglycémies et des hyperglycémies ont été signalées chez des patients diabétiques recevant des hypoglycémisants oraux. Il peut se révéler nécessaire de surveiller étroitement la glycémie des patients sous antidiabétiques oraux traités par Bortézomib pour Injection et d'ajuster la posologie de leurs médicaments antidiabétiques.

Interactions médicament-aliment

On n'a pas établi d'interaction avec la nourriture.

Interactions médicament-herbe médicinale

On n'a pas établi d'interaction avec les produits de phytothérapie.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

On n'a pas établi d'interaction avec les résultats des essais de laboratoire.

Effets du médicament sur le style de vie

Bortézomib pour injection peut être associé à de la fatigue, des étourdissements, des syncopes, une hypotension orthostatique/posturale ou une vision trouble. C'est pourquoi il est recommandé aux patients de faire preuve de prudence lorsqu'ils utilisent des machines ou lorsqu'ils conduisent.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Bortézomib pour Injection peut être administré :

- par voie intraveineuse (à une concentration de 1 mg/ml) en bolus de 3 à 5 secondes ou
- par voie sous-cutanée (à une concentration de 2,5 mg/ml).

Étant donné les différences de concentration du produit reconstitué pour chacune des voies d'administration, il faut faire preuve de prudence en calculant le volume à administrer. Pour l'administration sous-cutanée, la solution reconstituée est injectée dans la cuisse (droite ou gauche) ou l'abdomen (du côté droit ou gauche). Il faut alterner les différents points d'injection pour les injections successives. Les nouvelles injections doivent être administrées à au moins 2,5

cm d'un ancien point d'injection, mais jamais dans une région de la peau sensible, contusionnée, érythémateuse ou indurée.

En cas de réaction locale au point d'injection après l'administration du bortézomib par voie sous-cutanée, une solution de bortézomib moins concentrée (1 mg/ml au lieu de 2,5 mg/ml) peut être administrée par voie sous-cutanée (voir Reconstitution/préparation pour administration intraveineuse et sous-cutanée et suivre les instructions de reconstitution pour la concentration de 1 mg/ml). On peut aussi envisager d'administrer le médicament par voie intraveineuse (voir Reconstitution/préparation pour administration intraveineuse et sous-cutanée).

Lors des essais cliniques, on a signalé une irritation locale de la peau chez 5 % des patients, mais l'extravasation de bortézomib n'était pas associée à des lésions tissulaires. Dans un essai clinique sur l'administration sous-cutanée de bortézomib, 6 % des patients ont signalé une réaction locale comme événement indésirable, principalement une rougeur.

Le traitement doit être administré sous la surveillance d'un médecin qualifié et expérimenté dans l'utilisation des agents antinéoplasiques.

Le bortézomib pour Injection n'a pas fait l'objet d'études formelles chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. De tels patients devraient faire l'objet d'une surveillance étroite, tout particulièrement si la clairance de la créatinine est ≤ 30 ml/minute (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

Le bortézomib a été étudié chez des patients ayant une insuffisance hépatique. Les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ne doivent pas faire l'objet d'un ajustement de la dose de départ et doivent être traités selon la dose recommandée de Bortézomib pour Injection. On doit administrer une dose de départ réduite aux patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (voir Modification posologique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Aucune donnée ne semble indiquer qu'il est nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients âgés (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

L'innocuité et l'efficacité du bortézomib chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies.

Reconstitution/préparation pour administration intraveineuse et sous-cutanée

Bortézomib pour Injection est un agent cytotoxique. Par conséquent, il doit être manipulé et préparé en prenant certaines précautions. Il convient d'utiliser une technique aseptique appropriée étant donné qu'il ne contient aucun agent de conservation. Le port de gants et de vêtements de protection est recommandé pour éviter tout contact avec la peau.

Différents volumes de soluté isotonique de chlorure de sodium (0,9 %) USP sont utilisés pour reconstituer le produit en fonction des différentes voies d'administration. La concentration de

bortézomib reconstitué pour l'administration sous-cutanée (2,5 mg/ml) est plus élevée que la concentration de bortézomib reconstitué pour administration intraveineuse (1 mg/ml). Étant donné les différences de concentration du produit reconstitué pour chacune des voies d'administration, il faut faire preuve de prudence en calculant le volume à administrer (voir Considérations posologiques).

Pour chaque flacon à usage unique de 3,5 mg, reconstituer à l'aide des volumes suivants de soluté isotonique de chlorure de sodium (0,9 %) USP en fonction de la voie d'administration :

Tableau 1.10 : Volumes de reconstitution et concentration finale pour l'administration intraveineuse et sous-cutanée

Format	Voie d'administration	Volume de solvant (soluté isotonique de chlorure de sodium [0,9 %] USP)	Concentration finale de bortézomib (mg/ml)
3.5 mg/flacon	Intraveineuse	3,5 mL	1,0 mg/mL
3.5 mg/flacon	Sous-cutanée	1,4 mL	2,5 mg/mL

Après avoir déterminé la surface corporelle (SC) du patient en mètres carrés, utilisez les équations suivantes pour calculer le volume total (ml) de solution de bortézomib reconstituée à administrer :

Administration intraveineuse (concentration de 1 mg/ml) :

$$\frac{\text{Dose de Bortezomib}(\text{mg}/\text{m}^2) \times \text{SC du patient}(\text{m}^2)}{1 \text{ mg/mL}} = \text{volume total de Bortézomib (ml) à administrer}$$

Administration sous-cutanée (concentration de 2,5 mg/ml) :

$$\frac{\text{Dose de Bortezomib}(\text{mg}/\text{m}^2) \times \text{SC du patient}(\text{m}^2)}{2.5 \text{ mg/mL}} = \text{volume total de Bortézomib (ml) à administrer}$$

Des autocollants indiquant la concentration finale de bortézomib, et si l'administration doit être faite uniquement par voie sous-cutanée, sont fournis avec chaque flacon de Bortézomib pour Injection. Ces autocollants doivent être placés directement sur la seringue de Bortézomib pour Injection une fois que la solution est reconstituée afin d'indiquer aux praticiens la voie d'administration à utiliser.

La solution ainsi obtenue doit être limpide et incolore. Les médicaments administrés par voie parentérale doivent être inspectés visuellement avant d'être administrés aux patients pour détecter la présence de particules ou de tout changement de couleur, pour autant que la solution et le contenant le permettent. En cas de changement de couleur ou en présence de particules, ne pas utiliser le produit reconstitué.

Stabilité :

Bortézomib pour Injection ne contient aucun agent de conservation antimicrobien. Une fois reconstitué selon les instructions fournies, Bortézomib pour Injection peut être conservé à 25 °C et doit être administré dans les huit heures suivant sa préparation. Le produit reconstitué peut être

conservé jusqu'à huit heures dans le flacon d'origine ou dans une seringue. La durée totale de conservation du médicament reconstitué ne doit pas dépasser huit heures si le produit est exposé à un éclairage intérieur normal.

Posologie en cas de myélome multiple non traité antérieurement

Patients candidats à une greffe de cellules souches

La dose de départ recommandée pour Bortézomib pour Injection en association avec d'autres produits médicamenteux pour le traitement du myélome multiple est de 1,3 mg/m² de surface corporelle, administrée par voie intraveineuse deux fois par semaine aux jours 1, 4, 8 et 11, suivie d'une période de repos allant jusqu'à 20 jours, ce qui représente un cycle de traitement. Les patients doivent recevoir entre trois et six cycles de traitement par Bortézomib pour Injection. Il faut prévoir un intervalle d'au moins 72 heures entre deux doses consécutives de Bortézomib pour Injection.

S'il y a lieu d'ajuster la posologie de chez les patients candidats à une greffe, il faut suivre les lignes directrices relatives aux modifications posologiques décrites dans les sections Schéma posologique pour le myélome multiple en rechute et le lymphome du manteau en rechute ou réfractaire et Modification posologique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Pour connaître les instructions posologiques des autres produits médicamenteux administrés en association avec Bortézomib pour Injection, veuillez consulter les monographies de produit pertinentes.

Patients qui ne sont pas candidats à une greffe de cellules souches

Bortézomib pour Injection est administré en association au melphalan et à la prednisone par voie orale pendant neuf cycles de six semaines de traitement, tel qu'indiqué au tableau 1.11. Aux cycles 1 à 4, Bortézomib pour Injection est administré deux fois par semaine (jours 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 et 32). Aux cycles 5 à 9, Bortézomib pour Injection est administré une fois par semaine (jours 1, 8, 22 et 29). Il faut prévoir un intervalle d'au moins 72 heures entre deux doses consécutives de Bortézomib pour Injection.

Tableau 1.11 : Schéma posologique pour des patients atteints de myélome multiple non traité antérieurement

Bortézomib pour Injection deux fois par semaine (cycles 1 à 4)												
Week	1				2		3	4		5		6
Bortézomib (1,3 mg/m ²)	Jour 1	--	--	Jour 4	Jour 8	Jour 11	Période de repos	Jour 22	Jour 25	Jour 29	Jour 32	Période de repos
Melphalan (9 mg/m ²) Prednisone (60 mg/m ²)	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	--	--	Période de repos	--	--	--	--	Période de repos

Bortézomib pour Injection une fois par semaine (cycles 5 à 9 quand il est administré en association avec le melphalan et la prednisone)											
Semaine	1				2	3	4	5	6		
Bortézomib (1,3 mg/m ²)	Jour 1	--	--	--	Jour 8	Période de repos	Jour 22	Jour 29	Période de repos		

Melphalan (9 mg/m ²)	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	--	Période de repos	--	--	Période de repos
Prednisone (60 mg/m ²)									

Voir Monographie de produit, PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES

Lignes directrices relatives aux modifications posologiques dans la trithérapie Bortézomib-melphalan-prednisone

Modification de la dose et reprise du traitement lorsque Bortézomib pour Injection est administré en association avec le melphalan et la prednisone :

Avant d'instaurer un nouveau cycle de traitement :

- la numération plaquettaire devrait être $\geq 70 \times 10^9$ /litre et le nombre absolu de neutrophiles (NAN) devrait être $\geq 1,0 \times 10^9$ /litre
- les toxicités non hématologiques doivent avoir régressées au grade 1 ou au grade de départ

Tableau 1.12 : Modifications posologiques lors des cycles subséquents de trithérapie Bortézomib -melphalan-prednisone

Toxicité	Modification de la dose ou remise à plus tard
<i>Toxicité hématologique au cours d'un cycle :</i> Si on observe une neutropénie ou une thrombopénie de grade 4 prolongée (≥ 5 jours) ou une thrombopénie associée à une hémorragie au cours du cycle précédent	Envisager de réduire la dose de melphalan de 25 % au cycle suivant
En cas de numération plaquettaire $\leq 30 \times 10^9$ /litre ou de NAN $\leq 0,75 \times 10^9$ /litre le jour de l'administration de Bortézomib pour Injection (autre qu'au jour 1)	L'administration de la dose de Bortézomib pour Injection doit être suspendue.
Si plusieurs doses de Bortézomib pour Injection sont supprimées au cours d'un cycle (≥ 3 doses au cours de la période d'administration bihebdomadaire ou ≥ 2 doses au cours de la période d'administration hebdomadaire)	La dose de Bortézomib pour Injection doit être réduite d'un palier (de 1,3 mg/m ² à 1 mg/m ² , ou de 1 mg/m ² à 0,7 mg/m ²)
<i>Toxicités non hématologiques de grade ≥ 3</i>	Le traitement par Bortézomib pour Injection doit être suspendu jusqu'à ce que les symptômes de toxicité soient revenus au grade 1 ou au grade de départ. Par la suite, Bortézomib pour Injection peut être réinstauré avec la dose réduite d'un palier (de 1,3 mg/m ² à 1 mg/m ² , ou de 1 mg/m ² à 0,7 mg/m ²). En cas de douleur neuropathique ou de neuropathie périphérique associées à Bortézomib pour Injection, suspendre ou modifier la dose de Bortézomib pour Injection tel qu'indiqué au tableau 1.13.

Veillez vous reporter aux monographies respectives du melphalan et de la prednisone pour plus d'information.

Schéma posologique pour le myélome multiple en rechute et le lymphome du manteau en rechute ou réfractaire

La dose de départ recommandée pour le bortézomib est de 1,3 mg par m² de surface corporelle, administrée deux fois par semaine pendant deux semaines (jours 1, 4, 8 et 11) et suivie d'une période de repos de 10 jours (jours 12 à 21). On considère que cette période de trois semaines constitue un cycle de traitement. En cas de poursuite du traitement au-delà de huit cycles, Bortézomib pour Injection peut être administré selon un schéma d'entretien, à raison d'une Injection par semaine pendant quatre semaines (jours 1, 8, 15 et 22), suivies par une période de repos de 13 jours (jours 23 à 35). Il faut prévoir un intervalle d'au moins 72 heures entre deux doses consécutives de Bortézomib pour Injection afin de minimiser l'accumulation du

médicament.

Pour des raisons de tolérabilité, la réduction de dose à 1,0 mg/m² s'est révélée efficace. La thérapie par Bortézomib pour Injection doit être interrompue en cas d'apparition de toute toxicité non hématologique de grade 3 ou de toute toxicité hématologique de grade 4, à l'exception des neuropathies exposées ci-après (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Une fois les symptômes de toxicité disparus, on peut redémarrer le traitement par bortézomib en réduisant la dose de 25 % (de 1,3 mg/m² à 1,0 mg/m²; de 1,0 mg/m² à 0,7 mg/m²). En cas de persistance ou de récurrence de la toxicité à la dose inférieure, il faudra envisager de cesser d'administrer Bortézomib pour Injection, sauf si les avantages du traitement l'emportent nettement sur les risques.

Le traitement par Bortézomib pour Injection peut être associé à une diminution transitoire, liée à la dose, de la numération plaquettaire. Il est recommandé de vérifier la numération plaquettaire avant l'administration de chaque dose et de suspendre le traitement si le taux de plaquettes est < 25 x 10⁹/litre. Le traitement devra être redémarré à une dose réduite après amélioration de la thrombopénie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dans le cadre d'une étude auxiliaire de phase II sur le myélome multiple en rechute, dans laquelle la majorité des patients n'étaient pas réfractaires au traitement et avaient reçu moins de deux traitements antérieurs, on a étudié une dose de 1,0 mg/m² (voir Monographie de produit, PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES). En cas de réponse complète confirmée au traitement, il est recommandé que les patients reçoivent deux cycles supplémentaires de bortézomib après confirmation de la réponse. Il est également recommandé que les patients qui répondent au traitement, mais pour lesquels on n'obtient pas de rémission complète, reçoivent un total de huit cycles de traitement par Bortézomib pour Injection.

Les données dont on dispose actuellement sur la répétition de traitements par Bortézomib pour Injection sont limitées.

Les patients qui présentent une douleur neuropathique et/ou une neuropathie sensitive périphérique, une neuropathie motrice ou une neuropathie autonome liée(s) au traitement par Bortézomib pour Injection doivent être pris en charge selon les modalités exposées au tableau 1.13. Les patients déjà atteints d'une neuropathie grave ne peuvent être traités par Bortézomib pour Injection qu'après une évaluation soigneuse du rapport risques/avantages.

Tableau 1.13 : Modification de la posologie recommandée en cas neuropathie liée à Bortézomib

Gravité de la neuropathie	Modification de la posologie et du schéma thérapeutique
Grade 1 (paresthésie, faiblesse et/ou perte de réflexes) sans douleur ou perte de fonction	Aucune mesure à prendre
Grade 1 avec douleur ou grade 2 (perturbant la fonction, mais non les activités de la vie quotidienne)	Abaissier la dose de Bortézomib pour Injection à 1,0 mg/m ²
Grade 2 avec douleur ou grade 3 (perturbant les activités de la vie quotidienne)	Suspendre le traitement par Bortézomib pour Injection jusqu'à disparition des symptômes de toxicité. Redémarrer alors le traitement par Bortézomib pour Injection en abaissant la dose à 0,7 mg/m ² et la fréquence d'administration à une fois par semaine.

Gravité de la neuropathie	Modification de la posologie et du schéma thérapeutique
Grade 4 (neuropathie sensitive incapacitante ou neuropathie motrice mettant la vie en danger ou entraînant la paralysie) et/ou neuropathie autonome grave	Cesser d'administrer Bortézomib pour Injection.

Critères communs de toxicité du NCI (*Common Toxicity Criteria*)

Schéma posologique pour le traitement du lymphome du manteau non traité antérieurement

Bortézomib pour Injection est administré par voie intraveineuse en association avec le rituximab, la cyclophosphamide et la doxorubicine en perfusion intraveineuse et la prednisone par voie orale, comme le présente le tableau 1.14. Bortézomib pour Injection est administré à raison de 1,3 mg/m² de surface corporelle deux fois par semaine pendant deux semaines, aux jours 1, 4, 8 et 11, suivi par une période de repos de 10 jours, aux jours 12 à 21. Cette période de 3 semaines représente un cycle de traitement. Six cycles de Bortézomib pour Injection sont recommandés, quoique chez les patients dont la réponse a été constatée pour la première fois au cycle 6, il est possible d'administrer deux cycles additionnels. Les doses consécutives de Bortézomib pour Injection doivent être administrées à intervalles de 72 heures.

Table 1.14: Schéma posologique pour les patients atteints de lymphome du manteau non traité antérieurement								
Bortézomib deux fois par semaine (Cycles 1 à 6)^a								
Semaine	Semaine 1				Semaine 2		Semaine 3	
Bortézomib (1,3 mg/m ²)	Jour 1	--	--	Jour 4	--	Jour 8	Jour 11	Période de repos (Jours 12 à 21)
Rituximab (375 mg/m ²) Cyclophosphamide (750 mg/m ²) Doxorubicin (50 mg/m ²)	Jour 1	--	--	--	--	--	--	--
Prednisone (100 mg/m ²)	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5	--	--	--

^a Deux cycles additionnels de bortézomib peuvent être administrés aux patients dont la réponse a été constatée pour la première fois au cycle 6.

Voir Monographie du produit PARTIE II, ESSAIS CLINIQUES

Ajustements posologiques :

Avant de commencer un nouveau cycle de traitement :

- La numération plaquettaire doit être $\geq 100 \times 10^9$ /litre.
- La numération absolue de neutrophiles doit être $\geq 1,5 \times 10^9$ /litre.
- Le taux d'hémoglobine doit être de ≥ 8 g/dl ($\geq 4,96$ mmol/litre).
- La toxicité non hématologique doit revenir à un grade 1 ou aux valeurs de départ.

La numération plaquettaire doit être surveillée avant l'administration de chaque dose de Bortézomib pour Injection. La formule sanguine complète avec différentiel doit être fréquemment surveillée tout au long du traitement par Bortézomib pour Injection. Il faut cesser le traitement par Bortézomib pour Injection à l'apparition de toute toxicité non hématologique de grade 3 ou plus liée à Bortézomib pour Injection (sauf la neuropathie – voir le tableau 1.13) ou de toute toxicité hématologique de grade 3 ou plus. Voir le tableau 1.15 ci-dessous pour les ajustements posologiques. Un facteur de stimulation des colonies peut être administré pour les toxicités hématologiques, conformément aux pratiques standard locales. Une transfusion de

plaquettes pour le traitement de la thrombopénie peut être envisagée.

Table 1.15: Ajustements posologiques durant le traitement des patients atteints de lymphome du manteau non traité antérieurement

Toxicité	Modification de la dose ou remise à plus tard
<p><i>Toxicité hématologique</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Neutropénie de grade ≥ 3 accompagnée de fièvre, neutropénie de grade 4 qui persiste plus de 7 jours, ou numération plaquettaire $< 10 \times 10^9$/litre 	<p>Le traitement par Bortézomib pour Injection doit être suspendu pendant une période pouvant aller jusqu'à 2 semaines jusqu'à ce que la numération absolue de neutrophiles atteigne $\geq 0,75 \times 10^9$/litre et que la numération plaquettaire atteigne $\geq 25 \times 10^9$/litre.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si, après la suspension de Bortézomib pour Injection, la toxicité ne disparaît pas, selon la définition ci-dessus, il faut alors arrêter le traitement par Bortézomib pour Injection. • Si la toxicité disparaît, c.-à-d. que la numération absolue de neutrophiles est $\geq 0,75 \times 10^9$/litre et la numération plaquettaire est $\geq 25 \times 10^9$/litre, la dose de Bortézomib pour Injection doit être réduite d'un palier (de $1,3 \text{ mg/m}^2$ à 1 mg/m^2, ou de 1 mg/m^2 à $0,7 \text{ mg/m}^2$)
<ul style="list-style-type: none"> • Si la numération plaquettaire est $< 25 \times 10^9$/litre ou si la numération absolue de neutrophiles est $< 0,75 \times 10^9$/litre le jour d'administration de Bortézomib pour Injection (sauf pour le Jour 1) 	<p>Le traitement par Bortézomib pour Injection doit être suspendu pendant une période pouvant aller jusqu'à 2 jours. Les doses du médicament suspendues durant un cycle doivent être omises, et ne doivent pas être reportées à plus tard durant le cycle.</p>
<p><i>Toxicités non hématologiques de grade ≥ 3</i></p>	<p>Le traitement par Bortézomib pour Injection doit être suspendu jusqu'à ce que les symptômes de toxicité soient revenus au grade 2 ou moins. Bortézomib pour Injection peut alors être réinstauré à une dose réduite d'un palier (soit de $1,3 \text{ mg/m}^2$ à 1 mg/m^2, ou de 1 mg/m^2 à $0,7 \text{ mg/m}^2$).</p> <p>Pour la douleur neuropathique et/ou la neuropathie périphérique liée(s) à Bortézomib pour Injection, suspendre et/ou modifier la dose de Bortézomib pour Injection tel qu'indiqué au tableau 1.13.</p>

Pour connaître les instructions sur l'ajustement de la dose de rituximab, de cyclophosphamide, de doxorubicine ou de prednisone, consulter les monographies de produit respectives.

Modification posologique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique

La dose de départ des patients atteints d'insuffisance hépatique légère ne doit pas être ajustée, et leur traitement doit être établi selon la dose de Bortézomib pour Injection recommandée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave, Bortézomib pour Injection doit être administré à une dose de départ réduite de $0,7 \text{ mg/m}^2$ par Injection pendant le cycle initial. Par la

suite, la dose pourrait être portée à 1,0 mg/m² ou être réduite davantage à 0,5 mg/m² selon la tolérance du patient (voir Tableau 1.16).

Tableau 1.16 : Modification de la dose de départ recommandée de bortézomib chez les patients atteints d'insuffisance hépatique

	Taux de bilirubine	Taux d'ASAT	Modification de la dose de départ
Légère	≤ 1,0 x LSN	> LSN	Aucune
	> 1,0 x – 1.5 x ULN	Tous	Aucune
Modérée	> 1,5 x – 3 x ULN	Tous	Réduire la dose à 0,7 mg/m ² au cours du cycle initial. On pourra envisager d'augmenter la dose à 1,0 mg/m ² ou de réduire davantage la dose à 0,5 mg/m ² au cours des cycles subséquents selon la tolérance du patient.
Grave	> 3 x LSN	Tous	

Abréviations : ASAT = aspartate aminotransférase; LSN = limite supérieure de la normale

Dose oubliée

L'intervalle de temps séparant deux doses doit être de 72 heures au minimum. Si Bortézomib pour Injection doit être administré les jours 1, 4, 8 et 11 et que le patient omet de prendre sa dose le jour 4, 8 ou 11, il ne doit pas prendre d'autre dose pour compenser cet oubli.

SURDOSAGE

Des études pharmacologiques portant sur l'innocuité cardiovasculaire chez le singe et le chien ont montré que des doses uniques par voie intraveineuse égales à deux ou trois fois la dose recommandée exprimée en mg/m² sont associées aux manifestations suivantes : hypotension, augmentation de la fréquence cardiaque, diminution de la contractilité, perturbation de la régulation de la température et mortalité. La diminution de la contractilité cardiaque et l'hypotension ont répondu favorablement à l'administration aiguë d'agents à effet inotrope positif et d'hypertenseurs. Chez le chien, on a observé un allongement des intervalles QT et QT corrigé à des doses létales (voir Monographie de produit, PARTIE II : PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

Des cas de surdosage accidentel égal à au moins deux fois la dose recommandée ont été associés au déclenchement aigu d'hypotension symptomatique et de thrombopénie à issue fatale.

On ne connaît pas d'antidote spécifique à une dose excessive de Bortézomib pour Injection. En cas de surdosage, il faut surveiller les signes vitaux du patient et lui prodiguer des soins de soutien appropriés afin de maintenir sa tension artérielle (tels que liquides, agents hypertenseurs et/ou inotropes) et sa température corporelle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Pour traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le bortézomib est un inhibiteur réversible de l'activité chymotrypsinique du protéasome 26S dans les cellules de mammifères. Le protéasome 26S est un complexe protéique de grande taille qui dégrade les protéines ubiquitinées. La voie ubiquitine-protéasome joue un rôle essentiel dans la régulation de la concentration de protéines spécifiques, maintenant ainsi l'homéostasie à l'intérieur des cellules. L'inhibition du protéasome 26S empêche cette protéolyse ciblée, ce qui peut avoir des répercussions sur les enchaînements de signaux au sein de la cellule. Cette perturbation des mécanismes homéostatiques normaux peut provoquer la mort de la cellule.

Le mécanisme d'action de Bortézomib pour Injection suggère qu'il doit être actif sur le lymphome du manteau. L'inhibition du protéasome bloque la dégradation d'IkB et inhibe NF-kB. NF-kB active la transcription de nombreux gènes qui inhibent l'apoptose et favorisent la prolifération cellulaire dans les cellules lymphomateuses. L'inhibition du protéasome conduit aussi à l'accumulation de p27 et d'autres inhibiteurs de la cycline D kinase. Des taux peu élevés de p27 sont corrélés à une faible survie chez les patients atteints de lymphome du manteau.

Pharmacodynamie

Le bortézomib est un inhibiteur sélectif et réversible du protéasome, et des expériences ont démontré qu'il est cytotoxique pour divers types de cellules cancéreuses. Le bortézomib entraîne une réduction de la croissance tumorale in vivo dans de nombreux modèles précliniques de tumeurs, dont le myélome multiple.

Pharmacocinétique

Après l'administration de doses de 1,0 mg/m² et de 1,3 mg/m² en bolus intraveineux chez 24 patients atteints de myélome multiple (n = 12 pour chaque dose), les concentrations plasmatiques maximales moyennes de la première dose du bortézomib ont été de 57 et 112 ng/ml, respectivement. Lorsque des doses ultérieures ont été administrées deux fois par semaine, les concentrations plasmatiques maximales moyennes observées se sont situées entre 67 et 106 ng/ml pour la dose de 1,0 mg/m² et entre 89 et 120 ng/ml pour celle de 1,3 mg/m². La demi-vie d'élimination moyenne du bortézomib lors de l'administration de doses multiples a varié entre 40 et 193 heures pour la dose de 1 mg/m² et entre 49 et 109 heures pour celle de 1,3 mg/m². Le bortézomib est éliminé de l'organisme plus rapidement après l'administration de la première dose par rapport aux doses ultérieures. Les clairances corporelles totales moyennes ont été de 102 et de 112 litres/heure après la première dose pour les doses de 1,0 mg/m² et de 1,3 mg/m², respectivement et se sont situées entre 15 et 32 litres/heure lors de l'administration de doses ultérieures pour les doses de 1,0 mg/m² et de 1,3 mg/m², respectivement (voir Monographie de produit, PARTIE II : PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie clinique).

Dans la sous-étude de pharmacocinétique/pharmacodynamie faisant partie d'un essai de phase III, après l'administration d'un bolus intraveineux ou d'une injection sous-cutanée d'une dose de 1,3

mg/m² à des patients atteints d'un myélome multiple (n = 14 pour la voie i.v., n = 17 pour la voie s.c.), l'exposition systémique totale après l'administration de doses répétées (ASC dernière observation) était comparable pour l'administration intraveineuse et sous-cutanée. La C_{max} était inférieure après l'administration sous-cutanée (20,4 ng/ml) comparativement à l'administration intraveineuse (223 ng/ml).

Absorption : Lorsque Bortézomib pour Injection est administré par voie intraveineuse, sa biodisponibilité est de 100 %.

Distribution : Le volume moyen de distribution du bortézomib variait entre 489 et 1 884 litres/m² après une administration par voie intraveineuse d'une dose unique ou de doses répétées de 1,0 mg/m² ou 1,3 mg/m² chez des patients atteints de myélome multiple. On peut donc supposer que le bortézomib se distribue largement dans les tissus périphériques. Dans une plage de concentrations comprise entre 10 et 1 000 ng/ml, la liaison du bortézomib aux protéines plasmatiques humaines in vitro atteignait en moyenne 83 %.

Métabolisme : Le bortézomib est principalement métabolisé par une déboronation médiée par le cytochrome P450, laquelle donne lieu à des métabolites qui subissent par la suite une hydroxylation. Les études in vitro indiquent que le CYP 3A4 et le 2C19 sont les principales isozymes responsables du métabolisme global du bortézomib (d'un point de vue quantitatif), tandis que les CYP 1A2, 2C9 et 2D6 n'y contribuent que dans une faible mesure. Les métabolites évalués du bortézomib déboronné sont inactifs en tant qu'inhibiteurs du protéasome 26S. Le regroupement de données plasmatiques provenant de 8 patients, recueillies 10 et 30 minutes après l'administration du produit, indique que les niveaux plasmatiques de métabolites sont faibles par rapport à ceux du médicament mère.

Excrétion : On n'a pas caractérisé la voie d'élimination du bortézomib chez l'être humain. Chez le rat, la principale voie d'élimination est l'excrétion biliaire, tandis que, chez le singe, l'élimination se fait davantage par les reins que par la bile ou les fèces.

Populations et états pathologiques particuliers

Sexe et race, pédiatrie, gériatrie et insuffisance rénale :

On ne dispose d'aucune donnée sur les effets de la pharmacocinétique du bortézomib chez ces populations ou dans le contexte de cette affection.

Insuffisance hépatique : On a évalué l'effet de l'insuffisance hépatique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Tableau 1.9 pour la définition des insuffisances hépatiques) sur la pharmacocinétique du bortézomib chez 60 patients cancéreux, dont la dose du bortézomib variait entre 0,5 et 1,3 mg/m². Comparativement aux patients ayant une fonction hépatique normale, l'insuffisance hépatique légère n'a pas modifié l'ASC normalisée en fonction de la dose du bortézomib. Toutefois, on a observé une augmentation d'environ 60 % des valeurs moyennes de l'ASC normalisée en fonction de la dose chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave. On recommande l'administration d'une dose de départ plus faible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave, lesquels exigent une surveillance étroite.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les flacons scellés peuvent être conservés à une température comprise entre 15 et 30 °C. Pour les protéger de la lumière, ne pas les sortir de leur emballage d'origine.

Flacons à usage unique. Jeter toute portion inutilisée.

Lorsque le produit est reconstitué tel que mentionné, il peut être conservé à une température de 25°C. Le produit reconstitué doit être administré dans les 8 heures suivant sa préparation. Le produit reconstitué peut être conservé jusqu'à huit heures dans une seringue; cependant, la durée totale de stockage du médicament reconstitué ne doit pas dépasser huit heures.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Bortézomib pour Injection est un agent cytotoxique. Il faut prendre certaines précautions au moment de sa manipulation et de sa préparation. Il faut employer une technique aseptique appropriée étant donné que Bortézomib pour Injection ne contient pas d'agent de conservation. Il est recommandé de porter des gants et des vêtements de protection pour éviter tout contact avec la peau.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Bortézomib pour Injection est fourni dans des flacons de 10 ml conditionnés individuellement et contenant 3,5 mg de bortézomib sous forme d'ester boronique de mannitol, en poudre ou poudre agglomérée de couleur blanche à blanc cassé. Le seul constituant non médicamenteux est le mannitol.

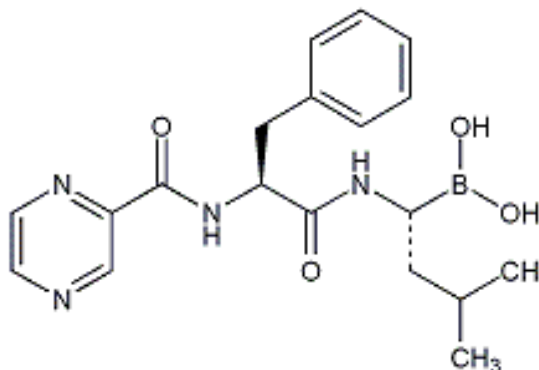
Le bouchon du flacon ne contient pas de latex de caoutchouc naturel.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Proper name:	Bortézomib
Chemical name:	Acide [(1R)-3-méthyl-1-[[[(2S)-1-oxo-3-phényl-2-[(pyrazinylcarbonyl) amino]propyl]amino]butyl]boronique
Molecular formula:	C ₁₉ H ₂₅ BN ₄ O ₄
Molecular mass:	384,24 g/mol
Structural formula:	



Propriétés physicochimiques :

Le bortézomib est un acide boronique dipeptidyl modifié. Le médicament est fourni sous forme d'ester boronique de mannitol. Lorsqu'il est reconstitué, l'ester de mannitol est en équilibre avec son produit d'hydrolyse, l'acide boronique monomère. La substance pharmaceutique existe sous sa forme anhydride cyclique en tant que boroxine trimère.

La solubilité du bortézomib, sous forme d'acide boronique monomère, est de 3,3 à 3,8 mg/ml dans l'eau, et le pH se situe entre 2 et 6,5.

ESSAIS CLINIQUES

Étude clinique randomisée et ouverte chez des patients atteints d'un myélome multiple non traité antérieurement (traitement de première intention)

Une étude clinique internationale prospective de phase III, randomisée (1:1) et ouverte, menée auprès de 682 patients visait à déterminer si l'association de bortézomib par voie intraveineuse au melphalan et à la prednisone par voie orale représentait une amélioration importante du délai avant progression (DAP) comparativement au melphalan et à la prednisone administrés par voie orale chez les patients atteints de myélome multiple non traité antérieurement.

Dans le groupe de traitement VMP, au cours des cycles 1 à 4, les sujets ont reçu du bortézomib à 1,3 mg/m² par bolus intraveineux aux jours 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 et 32, suivi d'une période de repos de 10 jours (jours 33 à 42), et le melphalan à 9 mg/m² et la prednisone à 60 mg/m² par voie orale une fois par jour aux jours 1 à 4, suivi d'une période de repos de 38 jours (jours 5 à 42). Au cours des cycles 5 à 9, les sujets recevaient du bortézomib à raison de 1,3 mg/m² par bolus intraveineux aux jours 1, 8, 22 et 29, suivi d'une période de repos de 13 jours (jours 30 à 42), et le melphalan à 9 mg/m² et la prednisone à 60 mg/m² par voie orale une fois par jour aux jours 1 à 4, suivis d'une période de repos de 38 jours (jours 5 à 42).

Dans le groupe de traitement MP, au cours des cycles 1 à 9, les patients ont reçu le melphalan à 9 mg/m² et la prednisone à 60 mg/m² par voie orale une fois par jour aux jours 1 à 4, suivis d'une période de repos de 38 jours (jours 5 à 42).

Le traitement était administré pendant un maximum de neuf cycles (environ 54 semaines) et était arrêté prématurément en cas de progression de la maladie ou de toxicité inacceptable (voir Monographie de produit, PARTIE I : POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Les données démographiques et les caractéristiques des patients au départ sont résumées dans le tableau 2.1.

Tableau 2.1 : Résumé des caractéristiques de départ des patients et de la maladie dans l'étude VISTA

	VMP n=344	MP n=338
Caractéristiques des patients		
Âge médian, ans (fourchette)	71.0 (57, 90)	71.0 (48, 91)
Sexe : masculin/féminin	51% / 49%	49% / 51%
Race : Blanche/asiatique/noire/autres	88% / 10% / 1% / 1%	87% / 11% / 2% / 0%
Indice fonctionnel de Karnofsky ≤ 70	35%	33%
Taux d'hémoglobine < 100 g/l	37%	36%
Numération plaquettaire < 75 x 10 ⁹ /l	<1%	1%
Caractéristiques de la maladie		
Type de myélome (%) : IgG/IgA/chaîne légère	64% / 24% / 8%	62% / 26% / 8%
Taux médian de β ₂ -microglobuline (mg/l)	4,2	4,3
Taux médian d'albumine (g/l)	33,0	33,0
Clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min [n (%)]	20 (6%)	16 (5%)
Stadification ISS : n (%)		
I	64 (19)	64 (19)
II	161 (47)	159 (47)
III	119 (35)	115 (34)

VMP = bortézomib-melphalan-prednisone; MP = melphalan-prednisone

Au moment de la troisième analyse intermédiaire prévue dans le protocole, le principal critère d'évaluation, soit le délai avant progression, était rempli, et on a proposé aux patients du groupe MP de recevoir le traitement VMP. Le DAP était défini comme étant le temps écoulé entre la randomisation et la date de la première observation d'une progression de la maladie ou d'une rechute après une réponse complète avec immunofixation négative. La survie sans progression (SSP), critère d'évaluation secondaire, était définie comme le temps écoulé entre la randomisation et la progression de la maladie ou le décès, selon la première éventualité. On a continué à suivre le taux de survie après l'analyse intermédiaire. Le suivi médian a été de 16,3 mois, avec un suivi additionnel de la survie globale jusqu'à 60,1 mois. Les résultats sur l'efficacité sont présentés au tableau 2.2 et aux figures 2.1, 2.2 et 2.3.

Tableau 2.2 : Résumé des analyses d'efficacité de l'étude de phase III sur le myélome multiple non traité antérieurement[†]

Critère d'efficacité	VMP n=344	MP n=338	Valeur de p	Rapport de cotes ^h
Délai avant progression –				
Événements n (%)	101 (29)	152 (45)		
Médiane ^a (IC à 95 %)	20.7 mois (17.6, 24.7)	15.0 mois (14.1, 17.9)	0.000002 ^c	
Hazard ratio ^b (IC à 95 %)	0.54 (0.42, 0.70)			
Survie sans progression				
Événements n (%)	135 (39)	190 (56)		
Médiane ^a (IC à 95 %)	18.3 mois (16.6, 21.7)	14.0 mois (11.1, 15.0)	0,00001 ^c	
Hazard ratio ^b (IC à 95 %)	0.61 (0.49, 0.76)			
Survie globale^j				
Événements (décès) n (%)	176 (51.2)	211 (62.4)	0,00043 ^c	
Médiane (IC à 95 %)	56.4 mois (52.8, 60.9)	43.1 mois (35.3, 48.3)		
Hazard ratio ^b (IC à 95 %)	0.695 (0.567, 0.852)			
Taux de réponse				
Population ^d n = 668	n=337	n=331		
RC ^e n (%)	102 (30)	12 (4)	<10 ^{-10c}	11,2 (6,1 à 20,6)
RP ^e n (%)	136 (40)	103 (31)		
RpC n (%)	5 (1)	0		
RC + RP ^e n (%)	238 (71)	115 (35)	<10 ^{-10f}	4,5 (3,2 à 6,2)
RC + RP ^e + RM n (%)	270 (80)	187 (56)	<10 ^{-7c}	3,2 (2,2 à 4,5)
Réduction de protéine M sérique				
Population ^g n=667	n=336	n=331		
≥90% n (%)	151 (45)	34 (10)		
Délai avant la première réponse pour RC + RP				
Médiane	1,4 mois	4,2 mois		
Délai avant la meilleure réponse pour RC + RP				
Médiane	2,3 mois	4,9 mois		
Délai avant RC				
Médiane	4,2 mois	5,3 mois		
Durée médiane^a de la réponse				
RC ^e	24,0 mois	12,8 mois		
RC + RP ^e	19,9 mois	13,1 mois		
Délai avant prochain traitement				

Critère d'efficacité	VMP n=344	MP n=338	Valeur de p	Rapport de cotes ^h
Events n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)		
Médiane ^a (IC à 95 %)	27,0 mois (24,7 à 31,1)	19,2 mois (17,0 à 21,0)	<0,000001 ^{i,c}	
Hazard ratio ^b (IC à 95 %)	0,557 (0,462 à 0,671)			

† Tous les résultats sont basés sur l'analyse effectuée à une durée médiane de suivi de 16,3 mois sauf ceux de l'analyse de la survie globale effectuée à une durée médiane de suivi de 60,1 mois.

RC = réponse complète; RpC = réponse presque complète; RP = réponse partielle; RM = réponse minimale

^a Estimation de Kaplan-Meier.

^b L'estimation du hazard ratio est basée sur un modèle de Cox à effet proportionnel ajusté pour les facteurs de stratification suivants : bêta2-microglobuline, albumine et région. Un hazard ratio inférieur à 1 indique un avantage pour VMP

^c Valeur de p nominale basée sur le test de Mantel-Haenszel stratifié ajusté pour les facteurs de stratification : bêta2-microglobuline, albumine et région

^d La population considérée pour la réponse comprend les patients qui avaient une maladie mesurable au départ.

^e Critères de l'European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)

^f Valeur de p pour le taux de réponse (RC + RP) calculé au moyen du test de chi carré de Cochran-Mantel-Haenszel ajusté pour les facteurs de stratification

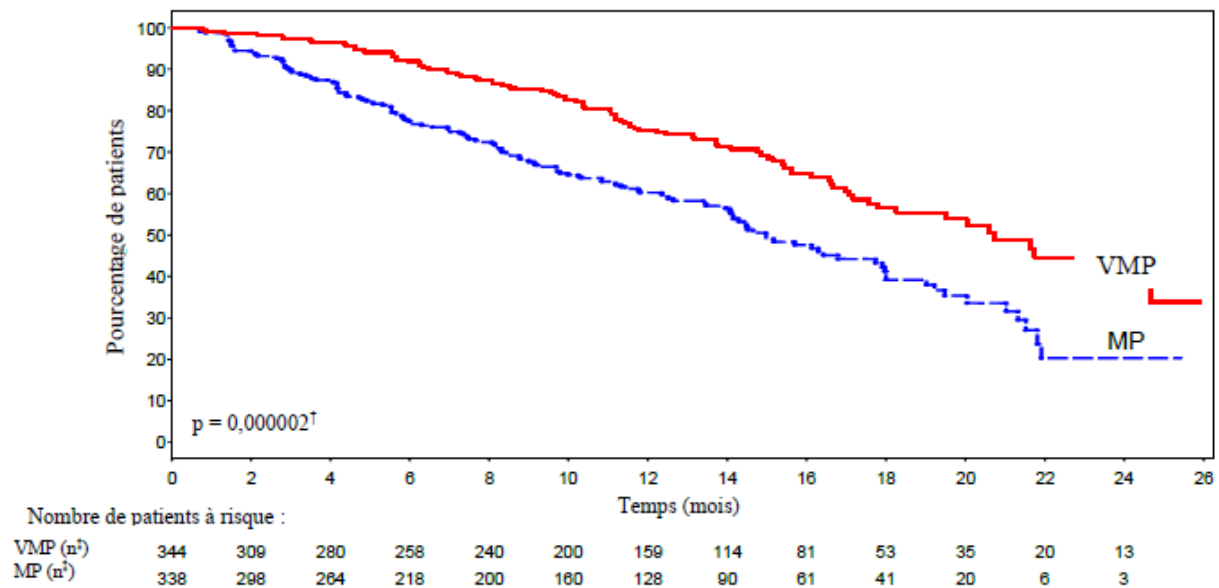
^g Tous les patients randomisés ayant une maladie sécrétoire

^h Utilisation d'une estimation de Mantel-Haenszel du rapport de cotes commun pour les tableaux stratifiés.

ⁱ La valeur de p réelle est de moins de 10⁻¹⁰

^j Mise à jour du taux de survie basée sur une durée médiane de suivi de 60,1 mois.

**Figure 2.1 : Délai avant progression
VMP p/r à MP**



²Patients restant après le délai indiqué

[†]valeur de p d'après le test de Mantel-Haenszel

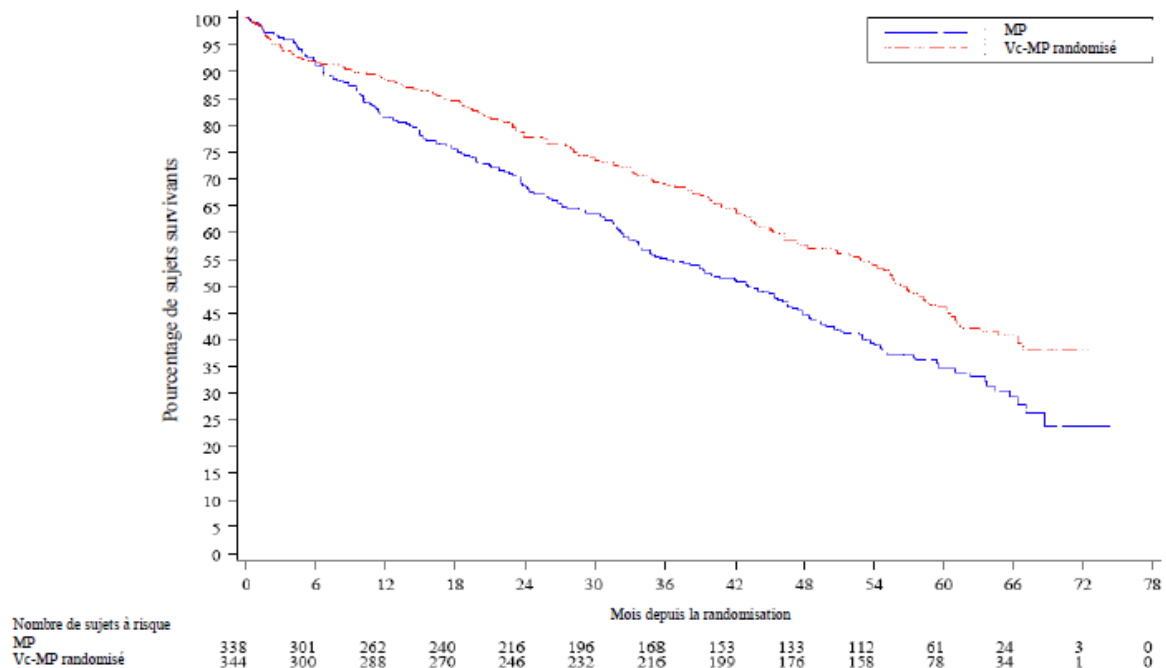
Une mise à jour du taux de survie a été effectuée à une durée médiane de suivi de 60,1 mois. On a démontré un avantage significatif de survie en faveur du groupe de traitement VMP (hazard ratio = 0,695; p = 0,00043) (voir le tableau 2.2 et la figure 2.2). La survie globale médiane dans le groupe de traitement MP est estimée à 43,1 mois, alors que la survie médiane dans le groupe de traitement VMP est estimée à 56,4 mois. Les taux de survie à 1 an, 2 ans, 3 ans et 5 ans dans les groupes de traitement VMP et MP selon l'estimation de Kaplan-Meier sont présentés dans le tableau 2.3.

Tableau 2.3 : Résumé du bénéfice en termes de survie à un an, deux ans, trois ans et cinq ans chez les patients non traités antérieurement, selon l'estimation de Kaplan-Meier

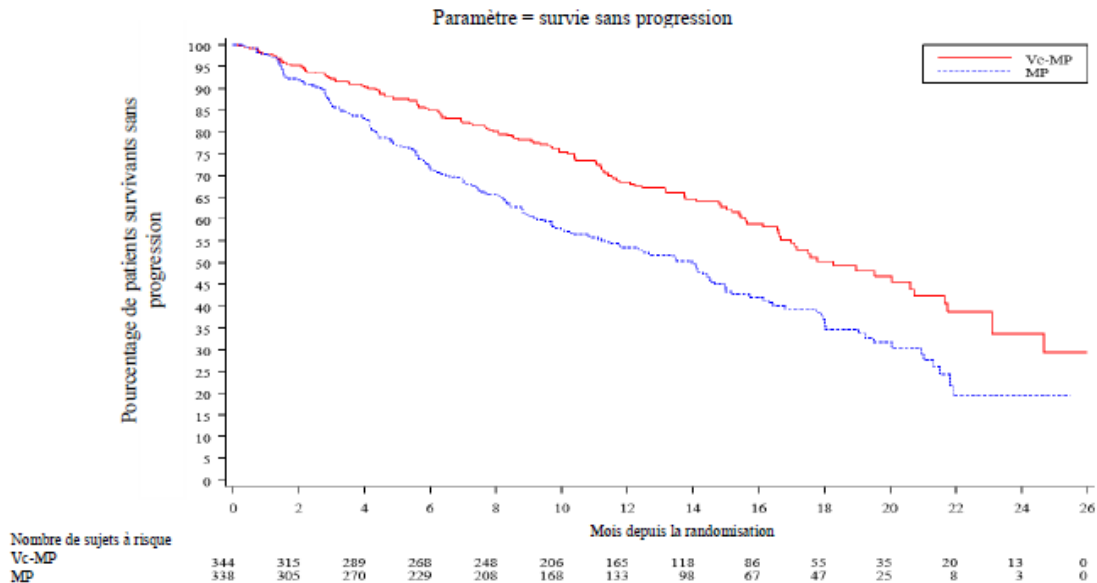
Efficacy Endpoint	VMP (n=344)	MP (n=338)
% de survie à 1 an (IC à 95 %)	88,6 (85,2 à 92,0)	81,7 (77,5 à 85,9)
% de survie à 2 ans (IC à 95 %)	77,6 (73,1 à 82,2)	68,7 (63,7 à 73,8)
% de survie à 3 ans (IC à 95 %)	68,5 (63,2 à 73,7)	54,0 (48,2 à 59,8)
% de survie à 5 ans (IC à 95 %)	46,0% (40,3 à 51,8)	34,4% (28,9 à 39,9)

VMP = bortézomib-melphalan-prednisone; MP = melphalan-prednisone

Figure 2.2 : Survie globale selon l'estimation de Kaplan-Meier VMP p/r à MP



**Figure 2.3 : Survie sans progression
Vc-MP p/r à MP**



Afin d’explorer le lien entre le type de réponse (RC, RP ou absence de réponse) dans le temps et les résultats à long terme, notamment le DAP, la SSP et la survie globale, des analyses de régression de Cox avec des covariables temporelles ont été effectuées et ajustées pour les facteurs pronostiques de départ. Des liens étroits ont été observés entre la réponse (RC + RP) et une prolongation du DAP, de la SSP et de la survie globale, ainsi qu’un bienfait graduel relativement à ces résultats pour l’obtention d’une RC comparativement à la RP.

Analyses de sous-groupes

Le DAP, la SSP et la survie globale étaient évalués en fonction des facteurs de départ en matière de stratification, de données démographiques (sexe, race et âge) et de caractéristiques de la maladie (stadification de l’International Staging System [ISS] et anomalies cytogénétiques de la moelle osseuse). Les analyses prédéterminées du DAP, de la SSP et de la survie globale dans tous les sous-groupes étaient conformes aux analyses globales de ces critères d’évaluation. Les hazard ratios pour la plupart des sous-groupes (âge, sexe, race, stadification de l’ISS et anomalies cytogénétiques de la moelle osseuse) étaient systématiquement < 1, ce qui démontre un avantage de survie en faveur du groupe de traitement Vc-MP, comparativement au groupe de traitement MP. Après cinq ans, les hazard ratios pour deux petits sous-groupes (sous-groupe nord-américain, n = 32; sous-groupe cytogénétique à risque élevé, n = 39) étaient légèrement plus élevés que 1.

Le DAP, la SSP, la survie globale, le taux de réponse globale et la RC ont été évalués pour trois niveaux de fonction rénale (≤ 30 ml/min; 31 à 60 ml/min et > 60 ml/min). Pour tous les critères

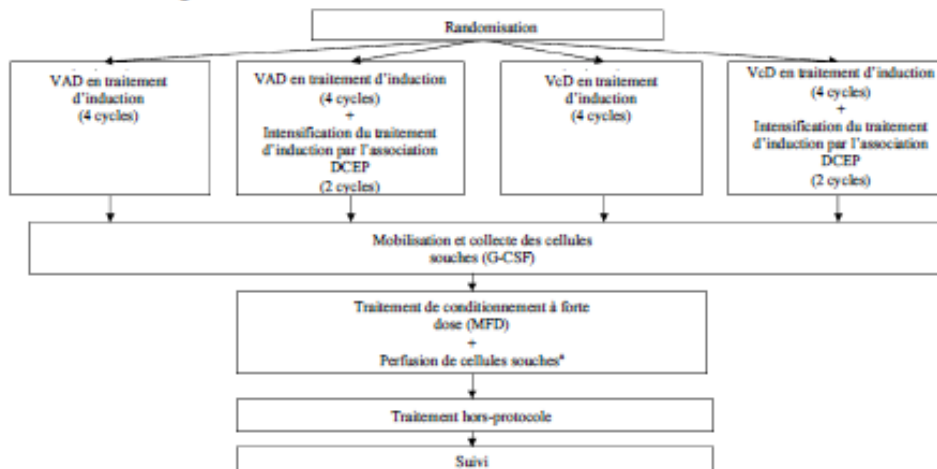
d'évaluation, l'avantage en faveur du traitement VMP par rapport au traitement MP s'est maintenu dans les trois sous-groupes de fonction rénale. Les hazard ratios pour tous les sous-groupes étaient systématiquement < 1, ce qui démontre un avantage en faveur du groupe de traitement VMP, comparativement au groupe de traitement MP, pour l'ensemble des trois sous-groupes d'analyse de la fonction rénale.

Études cliniques randomisées et ouvertes menées auprès de patients atteints d'un myélome multiple non traités antérieurement qui étaient candidats à une greffe de cellules souches

Une étude de phase III (IFM-2005-01) a été menée pour démontrer l'innocuité et l'efficacité du bortézomib dans le cadre d'un traitement d'association utilisé en induction avant une greffe de cellules souches chez des patients atteints d'un myélome multiple non traité antérieurement. Dans le cadre de cette étude, le bortézomib a été administré par voie intraveineuse. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit l'association bortézomib/dexaméthasone (VcD) ou l'association vincristine/Adriamycin®1 (doxorubicine)/dexaméthasone (VAD) de la manière suivante (figure 2.4) :

- VcD (n = 121) : les sujets ont reçu quatre cycles de 21 jours de l'association bortézomib/dexaméthasone.
- VcD + DCEP (n = 119) : les sujets ont reçu quatre cycles de 21 jours de l'association Bortézomib/ dexaméthasone et deux cycles d'intensification du traitement d'induction par la dexaméthasone, le cyclophosphamide, l'étoposide ou le phosphate d'étoposide, et le cisplatine (DCEP)
- VAD (n = 121) : les sujets ont reçu quatre cycles de 28 jours de l'association VAD
- VAD + DCEP (n = 121) : les sujets ont reçu quatre cycles de 28 jours de l'association VAD et deux cycles d'intensification du traitement d'induction par l'association DCEP.

Figure 2.4 : Méthodologie de l'étude IFM 2005-01.



AlloGCS = allogreffe de cellules souches; DCEP = dexaméthasone, cyclophosphamide, étoposide ou phosphate d'étoposide, et cisplatine; G-CSF = facteur stimulant les colonies de granulocytes; GCS = greffe de cellules souches; MFD = melphalan à forte dose; HLA = antigènes d'histocompatibilité humains (human leukemia antigen haplotype); VAD = vincristine, Adriamycin et dexaméthasone; VcD = VELCADE® (1,3 mg/m²) et dexaméthasone

* Les sujets peuvent recevoir jusqu'à deux GCS. Les sujets obtenant une réponse partielle moins que très bonne de 1 à 3 mois après la première GCS étaient admissibles pour recevoir une deuxième GCS. Les sujets obtenant moins qu'une réponse partielle (RP) recevaient une deuxième GCS. Les sujets obtenant une RP recevaient une deuxième GCS, à moins qu'ils aient un donneur dont l'haplotype HLA est compatible. Dans ce cas, les sujets subissaient une alloGCS.

Durant les cycles 1 à 4, les sujets du groupe de traitement recevant l'association VcD ont reçu du bortézomib à 1,3 mg/m² par injection intraveineuse en bolus aux jours 1, 4, 8 et 11, et la dexaméthasone à 40 mg par voie orale une fois par jour aux jours 1 à 4 et 9 à 12 au cours des cycles 1 et 2 et aux jours 1 à 4 au cours des cycles 3 et 4.

Les sujets du groupe de traitement recevant l'association VAD ont reçu la vincristine à 0,4 mg et Adriamycin® à 9 mg/m² sous forme de perfusion intraveineuse continue aux jours 1 à 4 durant tous les cycles et la dexaméthasone à 40 mg par voie orale une fois par jour aux jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20 au cours des cycles 1 et 2 et aux jours 1 à 4 au cours des cycles 3 et 4.

Les sujets du groupe d'intensification du traitement d'induction ont reçu aux jours 1 à 4, et ce durant deux cycles, la dexaméthasone à 40 mg/jour par voie orale, de même que le cyclophosphamide à 400 mg/m²/jour, l'étoposide ou le phosphate d'étoposide à 40 mg/m²/jour et le cisplatine à 15 mg/m²/jour sous forme de perfusion intraveineuse continue.

Les données démographiques et les caractéristiques des patients au début de l'étude sont résumées dans le tableau 2.4.

Tableau 2.4 : Résumé des caractéristiques des patients et de la maladie au début de l'étude IFM 2005-01

	Groupe recevant l'association VAD n=242	Groupes recevant l'association VcD n=240
Caractéristiques des patients		
Âge médian en années (fourchette)	55,3 (26, 65)	57,0 (31, 65)
< 55 ans, n (%)	92 (38)	101 (42)
≥ 55 ans, n (%)	150 (62)	139 (58)
Sexe : hommes/femmes	52% / 48%	58% / 42%
Indice fonctionnel de l'OMS, n (%)		
0	99 (44)	93 (42)
1	101 (45)	97 (44)
2	22 (10)	28 (13)
3	2 (1)	2 (1)
Taux d'hémoglobine < 80 g/l	7%	7%
Numération plaquettaire < 50 x 10 ⁹ /l, n (%)	2 (1)	1 (<1)
Caractéristiques de la maladie		
Type de myélome (%) : IgG/IgA/Chaînes légères	62/ 22/13	60 / 22 /15
Taux médian de β ₂ -microglobuline (mg/l)	3.44	3.5
Taux médian d'albumine (g/dl)	4.0	3.9
Clairance de la créatinine < 60 ml/min (n [%])	63 (26)	53 (23)
Stadification ISS, n (%)		
I	100 (42)	102 (43)
II	83 (35)	78 (33)
III	55 (23)	60 (25)

VcD = bortézomib, dexaméthasone. VAD = vincristine, Adriamycin®, dexaméthasone

Le tableau 2.5 résume les résultats sur l'efficacité de l'étude IFM-2005-01.

Tableau 2.5 : Principaux résultats sur l'efficacité provenant de l'étude IFM 2005-01 (étude de phase III portant sur un traitement d'association par bortézomib [i.v.] et la dexaméthasone [voie orale] en induction administré à des patients atteints d'un myélome multiple non traité antérieurement qui sont candidats à une greffe de cellules souches)

Catégorie du critère d'évaluation de l'efficacité	VAD (n=242)		VcD (n=240)		Rapport de cotes ^a	Valeur p ^b
	n (%)	IC à 95 % pour %	n (%)	IC à 95 % pour %		
Taux de réponse après l'induction, n (%)						
Réponse complète (RC)	3 (1,2)	0,3; 3,6	13 (5,4)	2,9; 9,1	4,71 (1,31, 16,93)	0,01
Réponse quasi-complète (RqC)	12 (5,0)	2,6; 8,5	22 (9,2)	5,8; 13,5		
RC + RqC	15 (6,2)	3,5; 10,0	35 (14,6)	10,4; 19,7	2,58 (1,37, 4,85)	0,03
Très bonne réponse partielle (TBRP)	21 (8,7)	5,5; 13,0	54 (22,5)	17,4; 28,3		
RC + RqC + TBRP	36 (14,9)	10,6; 20,0	89 (37,1)	3,0; 43,5	,36 (2,16, 5,21)	<0,001
Réponse partielle (RP)	111 (45,9)	39,5; 52,4	96 (40,0)	33,8; 46,5		
Taux de réponse global (RC+RqC+TBRP+RP)	147 (60,7)	54,3; 66,9	185 (77,1)	71,2; 82,2	2,18 (1,46, 3,24)	<0,001
Réponse minimale (RM)	35 (14,5)	10,3; 19,5	18 (7,5)	4,5; 11,6		
Aucun changement	27 (11,2)	7,5; 15,8	10 (4,2)	2,0; 7,5		
Maladie évolutive	10 (4,1)	2,0; 7,5	12 (5,0)	2,6; 8,6		
Non évaluable	23 (9,5)	6,1; 13,9	15 (6,3)	3,5; 10,1		

VAD = vincristine, doxorubicine (Adriamycin), dexaméthasone; VcD = bortézomib, dexaméthasone

^a Utilisation d'une estimation de Mantel-Haenszel du rapport de cotes commun pour les tableaux stratifiés.

Remarque : Un rapport de cotes > 1 indique un avantage pour le groupe recevant l'association VcD.

^b Valeur p calculée au moyen du test du Chi2 de Cochran-Mantel-Haenszel.

Étude clinique ouverte randomisée dans le myélome multiple en rechute ou réfractaire comparant le bortézomib par voie intraveineuse à la dexaméthasone

Un essai clinique international de phase III de type prospectif, randomisé (1/1), stratifié et ouvert portant sur 669 patients a été conçu pour déterminer si bortézomib augmentait le délai avant progression par comparaison à la dexaméthasone à haute dose chez des patients présentant un myélome multiple progressif qui avaient reçu une à trois thérapies antérieures. Les patients considérés comme étant réfractaires à un traitement antérieur par dexaméthasone à haute dose ont été exclus tout comme les patients présentant au départ une neuropathie périphérique de grade ≥ 2 ou une numération plaquettaire $< 50 \times 10^9$ /litre. On a pu évaluer la réponse chez un total de 627 patients. L'étude excluait les patients présentant un calcium sérique corrigé $\geq 3,5$ mmol/litre. Tous les patients atteints d'hypercalcémie étaient tenus de recevoir des bisphosphonates par voie intraveineuse en concomitance avec le bortézomib ou la dexaméthasone (selon la randomisation du traitement).

Les facteurs de stratification étaient basés sur le nombre de lignes de traitement antérieur déjà reçues par le patient (une ligne antérieure par rapport à deux lignes ou plus), sur le délai avant progression avec le traitement antérieur (progression au cours du traitement ou dans les six mois suivant l'arrêt de la plus récente thérapie par rapport à la survenue d'une rechute plus de six mois après avoir reçu la toute dernière thérapie) et sur les taux de β_2 -microglobuline au départ ($\leq 2,5$ mg/litre par rapport à $> 2,5$ mg/litre).

Les caractéristiques de départ des patients et de leur maladie sont résumées dans le tableau 2.6.

Tableau 2.6 : Résumé des caractéristiques de départ des patients et de leur maladie dans l'essai de phase III sur le myélome multiple

Caractéristiques des patients	Bortézomib n=333	Dexaméthasone n=336
Âge médian en années (fourchette)	62,0 (33, 84)	61,0 (27, 86)
Sexe : hommes/femmes	56% / 44%	60% / 40%
Race : caucasienne/noire/autre	90% / 6% / 4%	88% / 7% / 5%
Indice fonctionnel de Karnofsky ≤ 70	13%	17%
Taux d'hémoglobine < 100 g/litre	32%	28%
Numération plaquettaire < 75 x 10 ⁹ /litre	6%	4%
Caractéristiques de la maladie		
Type de myélome (%): IgG/IgA/Chaînes légères	60% / 23% / 12%	59% / 24% / 13%
Taux médian de β ₂ -microglobuline (mg/litre)	3,7	3,6
Taux médian d'albumine (g/litre)	39,0	39,0
Clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min [n (%)]	17 (5%)	11 (3%)
Durée médiane depuis le diagnostic de myélome multiple (nombre d'années)	3,5	3,1
Nombre de lignes de traitement antérieures		
Médiane	2	2
1 ligne antérieure	40%	35%
> 1 ligne antérieure	60%	65%
Ensemble des patients	(n=333)	(n=336)
Tout traitement antérieur par des stéroïdes (p. ex. dexaméthasone, VAD)	98%	99%
Tout traitement antérieur par des anthracyclines (p. ex. VAD, mitoxantrone)	77%	76%
Tout traitement antérieur par des alkylants (p. ex. MP, VBMCP)	91%	92%
Tout traitement antérieur par la thalidomide	48%	50%
Tout traitement antérieur par des alcaloïdes de la pervenche	74%	72%
Toute greffe antérieure de cellules souches/autre thérapie à forte dose	67%	68%
Tout traitement expérimental ou autres types de traitement	3%	2%

Les patients du groupe bortézomib recevaient huit cycles thérapeutiques de trois semaines suivies par trois cycles thérapeutiques de cinq semaines. Au cours de chaque cycle thérapeutique de trois semaines, la dose de 1,3 mg/m² de bortézomib était administrée en monothérapie par bolus intraveineux deux fois par semaine pendant deux semaines les jours 1, 4, 8 et 11, injections suivies par une période de repos de 10 jours (jours 12 à 21). Au cours de chaque cycle thérapeutique de cinq semaines, la dose de 1,3 mg/m² de bortézomib était administrée en monothérapie par bolus intraveineux une fois par semaine pendant quatre semaines les jours 1, 8, 15 et 22, injections suivies par une période de repos de 13 jours (jours 23 à 35) (voir Monographie de produit, PARTIE I : POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les patients du groupe dexaméthasone recevaient quatre cycles thérapeutiques de cinq semaines suivis par cinq cycles thérapeutiques de quatre semaines. Au cours de chaque cycle thérapeutique de cinq semaines, une dose quotidienne de 40 mg de dexaméthasone était administrée par voie

orale les jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20, suivis par une période de repos de 15 jours (jours 21 à 35). Au cours de chaque cycle thérapeutique de quatre semaines, une dose quotidienne de 40 mg de dexaméthasone était administrée par voie orale les jours 1 à 4 suivis par une période de repos de 24 jours (jours 5 à 28). Les patients présentant une maladie progressive documentée avaient la possibilité d'être traités par bortézomib dans le cadre d'une étude complémentaire utilisant une dose et un schéma posologique standards.

À la suite de l'analyse intermédiaire prévue du délai avant progression, le bras dexaméthasone a été arrêté et on a proposé à tous les patients sous dexaméthasone de recevoir bortézomib à sa place, quel que soit leur état clinique. Au moment de cet arrêt de l'étude, une analyse statistique finale a été réalisée.

Dans le bras bortézomib, 34 % des patients ont reçu au moins une dose de bortézomib pendant chacun des huit cycles thérapeutiques de trois semaines, et 13 % ont reçu au moins une dose pendant chacun des onze cycles. Le nombre moyen de doses de bortézomib durant l'étude était de 22 (étendue de 1 à 44). Dans le bras dexaméthasone, 40 % des patients ont reçu au moins une dose pendant chacun des quatre cycles thérapeutiques de cinq semaines et 6 % ont reçu au moins une dose pendant chacun des neuf cycles.

Les analyses de délai avant événement et les taux de réponse dans l'essai de phase III sont présentés dans le tableau 2.7. La réponse et la progression ont été mesurées en utilisant les critères de l'EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation). La réponse complète (RC) était définie par la présence de < 5 % de plasmocytes dans la moelle osseuse, une réduction de 100 % de la paraprotéine (protéine M) et un résultat négatif au test de l'immunofixation (IF-). Une réponse partielle (RP) était définie par une réduction d'au moins 50 % du taux de protéines myélomateuses sériques et une réduction d'au moins 90 % des protéines myélomateuses urinaires à au moins deux reprises, sur une période d'au moins six semaines, ainsi que par une maladie osseuse stable et un taux de calcium stable. Une réponse presque complète (RpC) était définie par la satisfaction de tous les critères de réponse complète, y compris une réduction de 100 % de la paraprotéine à l'électrophorèse; cependant la protéine M était toujours décelable au test de l'immunofixation (IF+).

Tableau 2.7 : Résumé des analyses d'efficacité de l'étude randomisée de phase III sur le myélome multiple traité antérieurement

Critère d'efficacité	Ensemble des patients		1 ligne de thérapie antérieure		> 1 ligne de thérapie antérieure	
	Bortézomib n=333	Dex n=336	Bortézomib n=132	Dex n=119	Bortézomib n=200	Dex n=217
Délai avant progression-Événement n (%)	147 (44)	196 (58)	55 (42)	64 (54)	92 (46)	132 (61)
Médiane ^a (IC à 95 %)	6,2 mo (4,9, 6,9)	3,5 mo (2,8, 4,2)	7,0 mo (6,2, 8,8)	5,5 mo (3,4, 6,3)	4,9 mo (4,2, 6,3)	2,9 mo (2,8, 3,5)
Hazard ratio ^b (IC à 95 %)	0,55 (0,44, 0,69)		0,56 (0,38, 0,81)		0,55 (0,41, 0,72)	
Valeur de p ^c	<0,0001		0,0021		<0,0001	
Taux de réponse Population ^d n = 627	n=315	n=312	n=128	n=110	n=187	n=202
RC ^e n (%)	20 (6)	2 (<1)	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)

RP ^e n (%)	101 (32)	54 (17)	49 (38)	27 (25)	52 (28)	27 (13)
RpC ^e , f n (%)	21 (7)	3 (<1)	8 (6)	2 (2)	13 (7)	1 (<1)
RC + RP ^e n (%)	121 (38)	56 (18)	57 (45)	29 (26)	64 (34)	27 (13)
Valeur de p ^g	<0,0001		0,0035		<0,0001	
Durée médiane de réponse						
RC ^e	9,9 mo	NE ^h	9,9 mo	NE	6,3 mo	NA ⁱ
RpC ^e	11,5 mo	9,2 mo	NE	NE	11,5 mo	9,2 mo
RC + RP ^e	8,0 mo	5,6 mo	8,1 mo	6,2 mo	7,8 mo	4,1 mo

^a Estimation de Kaplan-Meier

^b Le hazard ratio est basé sur un modèle de Cox à effet proportionnel, le traitement étant la variable indépendante unique. Un hazard ratio inférieur à 1 indique un avantage en faveur du bortézomib.

^c Valeur de p basée sur un test de Mantel stratifié incluant les facteurs de stratification de la randomisation.

^d La population considérée pour la réponse inclut les patients qui avaient une maladie mesurable au départ et qui ont reçu au moins une dose du médicament à l'étude.

^e Critères EBMT1: la RpC remplit tous les critères EBMT correspondant à une RC à l'exception d'une IF positive. Selon les critères EBMT, la RpC est dans la catégorie RP.

^f Les données d'IF n'étaient pas connues pour 2 patients.

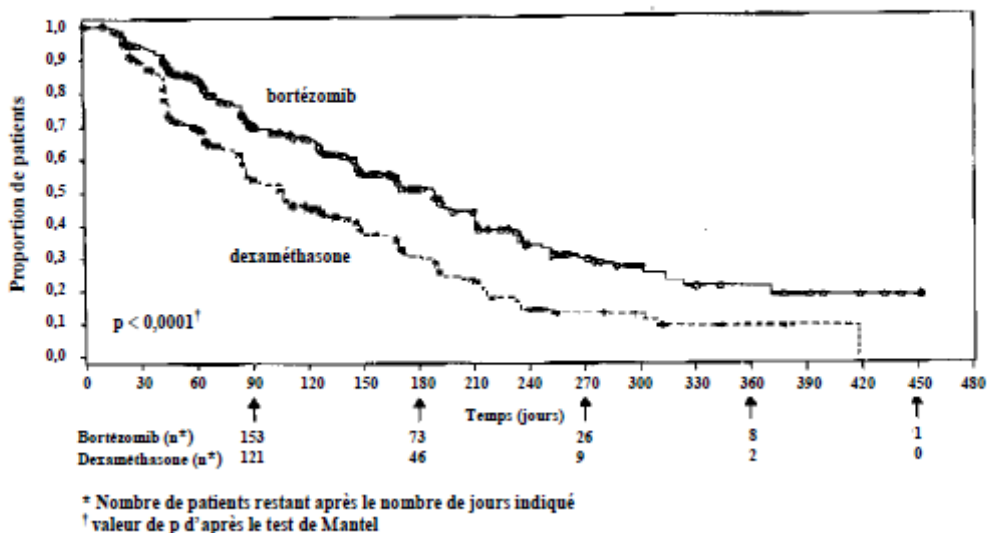
^g La valeur de p pour le taux de réponse (RC + RP) selon le test de chi carré de Cochran-Mantel-Haenszel ajusté pour les facteurs de stratification.

^h Non évaluable

ⁱ Sans objet, pas de patient dans cette catégorie

On a observé une augmentation statistiquement significative du délai avant progression dans le bras bortézomib (voir la figure 2.5).

Figure 2.5 : Délai avant progression dans l'essai randomisé de phase III sur le myélome multiple (bortézomib p/r à la dexaméthasone) (n = 669)



Chez tous les patients, ainsi que chez tous ceux qui avaient reçu une ligne de traitement antérieure, on a observé une amélioration significative de la survie globale et de la survie à un an dans le groupe bortézomib (voir le tableau 2.8 et les figures 2.6 et 2.7) par comparaison au groupe dexaméthasone. Les paramètres d'efficacité semblent durables, d'après le suivi moyen de 21,9 mois (données non indiquées).

Tableau 2.8 : Résumé du bénéfice en termes de survie à un an et de survie globale dans l'étude randomisée de phase III sur le myélome multiple

Paramètre d'efficacité	Ensemble des patients		1 ligne de traitement antérieure		> 1 ligne de traitement antérieure	
	Bortezomib n=333	Dex n=336	Bortezomib n=132	Dex n=119	Bortezomib n=200	Dex n=217
% de survie à 1 an (IC à 95 %)	80 (74, 85)	66 (59, 72)	89 (82, 95)	72 (62, 83)	73 (64, 82)	62 (53, 71)
Valeur de p	0,0025		0,0082		0,0787	
Survie globale Événements (décès) n (%)	51 (15)	84 (25)	12 (9)	24 (20)	39 (20)	60 (28)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,57 (0,40, 0,81)		0,42 (0,21, 0,85)		0,63 (0,42, 0,94)	
Valeur de p	0,0013		0,0130		0,0231	

Figure 2.6 : Survie globale dans l'essai randomisé de phase III sur le myélome multiple (bortézomib p/r à la dexaméthasone) (n=669)

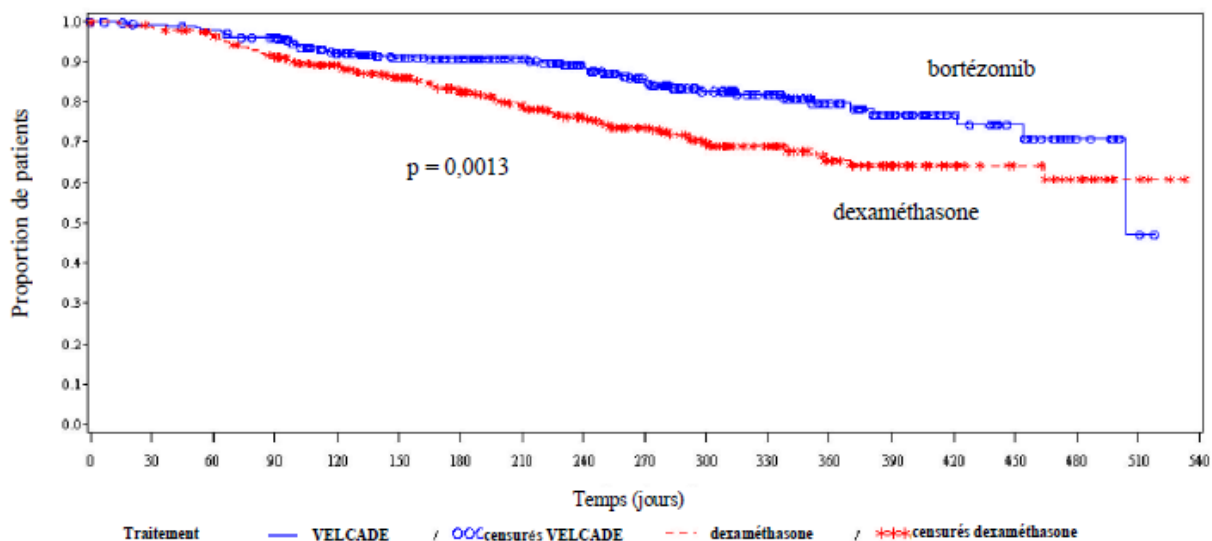
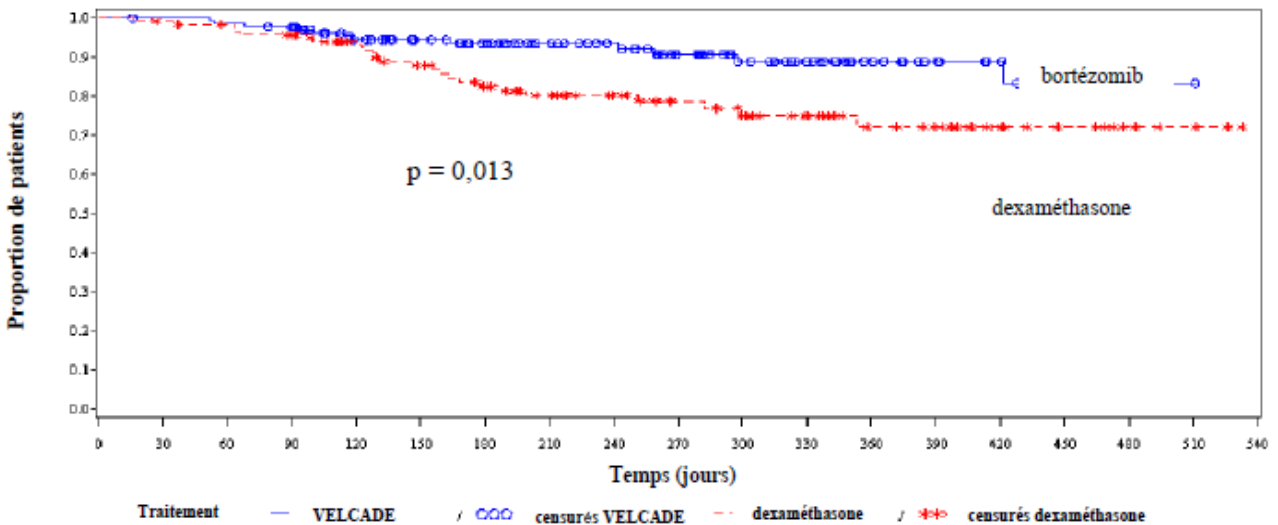


Figure 2.7 : Survie globale des patients ayant eu une ligne de thérapie antérieure dans l'essai randomisé de phase III sur le myélome multiple (bortézomib par rapport à dexaméthasone) (n=251)



Le délai avant progression et la survie globale ont été significativement plus longs dans le bras bortézomib (β_2 -microglobuline $\leq 2,5$ mg/litre : $p = 0,0004$, $p = 0,0222$, respectivement; $> 2,5$ mg/litre : $p < 0,0001$, $p = 0,0061$, respectivement) quel qu'ait été le taux de β_2 -microglobuline au départ. De manière similaire, le taux de réponse a été significativement plus élevé dans le bras bortézomib quel qu'ait été le taux de β_2 -microglobuline lors de la sélection (β_2 -microglobuline $\leq 2,5$ mg/litre : $p = 0,0049$; $> 2,5$ mg/litre : $p < 0,0001$).

Étude clinique randomisée et ouverte comparant le bortézomib administré par voie intraveineuse et par voie sous-cutanée dans le traitement du myélome multiple en rechute

Dans le cadre d'une étude de phase III de non-infériorité, randomisée et ouverte, on a comparé l'efficacité et l'innocuité de bortézomib administré par voie sous-cutanée et par voie intraveineuse. L'étude portait sur 222 patients atteints d'un myélome multiple en rechute, qui ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir $1,3 \text{ mg/m}^2$ de bortézomib par voie sous-cutanée ou par voie intraveineuse pendant huit cycles. Les patients n'ayant pas obtenu une réponse optimale (moins qu'une réponse complète [RC]) au traitement par bortézomib en monothérapie après quatre cycles pouvaient recevoir de la dexaméthasone à raison de 20 mg/jour le jour même et le lendemain de l'administration de bortézomib (82 patients dans le groupe de traitement sous-cutané et 39 patients dans le groupe de traitement intraveineux). Les patients présentant au départ une neuropathie périphérique ou une douleur neuropathique de grade ≥ 2 ou une numération plaquettaire $< 50\,000/\mu\text{l}$ étaient exclus. Au total, on a pu évaluer la réponse de 218 patients.

Les facteurs de stratification étaient basés sur le nombre de lignes de traitement déjà reçues par le patient (une ligne antérieure par rapport à deux lignes ou plus), et un système de stadification

international (ISS) (incorporant les taux de bêta2-microglobuline et d'albumine; stades I, II ou III).

Les caractéristiques initiales des patients et de la maladie sont résumées au tableau 2.9.

Tableau 2.9 : Résumé des caractéristiques initiales de la maladie et des patients dans l'essai de phase III comparant le bortézomib administré par voie intraveineuse et par voie sous-cutanée

Caractéristiques des patients	IV n=74	SC n=148
Âge médian en années (fourchette)	64,5 (38; 86)	64,5 (42; 88)
Sexe : hommes/femmes	64% / 36%	50% / 50%
Race : blanche/asiatique	96% / 4%	97% / 3%
Indice fonctionnel de Karnofsky de 70	16%	22%
Caractéristiques de la maladie		
Type de myélome : IgG/IgA/Chaînes légères	72% / 19% / 8%	65% / 26% / 8%
Stadification ISS ^a I/II/III	27%/41%/32%	27%/41%/32%
Taux médian de β_2 -microglobuline (mg/l)	4,25	4,20
Taux médian d'albumine (g/l)	3,60	3,55
Clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min [n (%)]	2 (3%)	5 (3%)
Durée médiane depuis le diagnostic de myélome multiple (nombre d'années)	2,93	2,68
Nombre de lignes thérapeutiques antérieures		
1 ligne antérieure	65%	62%
> 1 ligne antérieure	35%	38%

Dans cette étude, on a atteint le principal critère d'évaluation de non-infériorité qui consistait à confirmer que le bortézomib en monothérapie administré par voie sous-cutanée conservait au moins 60 % de la réponse globale obtenue après quatre cycles par rapport au bortézomib en monothérapie administré par voie intraveineuse (Tableau 2.10).

Tableau 2.10 : Résumé des analyses de l'efficacité pour l'administration de bortézomib par la voie sous-cutanée comparativement à la voie intraveineuse

Population conforme au protocole	Bortézomib par voie i.v. n=68	SC Bortézomib par voie s.c. n=132
Taux de réponse après 4 cycles		
TRG (RC + RP), n (%)	30 (44)	55 (42)
Valeur de p ^(a)		0,00675
RC, n (%)	6(9)	8(6)
RP, n (%)	24(35)	47(36)
RpC, n (%)	3(4)	8(6)

^a La valeur de p concerne l'hypothèse de non-infériorité selon laquelle le groupe de traitement s.c. conserve au moins 60 % du taux de réponse obtenu dans le groupe traitement i.v.

Tableau 2.11 : Résumé des analyses secondaires de l'efficacité pour l'administration de bortézomib par la voie sous-cutanée (s.c.) comparativement à la voie intraveineuse (i.v.)

Population conforme au protocole	IV Bortézomib par voie i.v. n=68	Bortézomib par voie s.c. n=132
Taux de réponse après 8 cycles		
TRG (RC + RP), n (%)	36 (53)	68 (52)
RC, n (%)	9 (13)	14 (11)
RP, n (%)	27 (40)	54 (41)
RpC, n (%)	6 (9)	12 (9)
Délai avant progression, mois	9,4	10,4
Survie sans progression (médiane), mois	8,0	10,2
Survie globale à 1 an, %	79,9	71,6

Étude clinique de phase II à bras unique dans le myélome multiple en rechute

Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai:

L'innocuité et l'efficacité du bortézomib par voie intraveineuse ont été évaluées dans le cadre d'une étude ouverte, multicentrique et à bras unique, portant sur 202 patients inscrits, dont 183 étaient atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire. Les patients avaient reçu au moins deux lignes de traitements antérieurs et présentaient une progression de la maladie au cours de leur dernier traitement. La majorité des patients affichaient un très bon indice fonctionnel (seulement 20 % avec un indice de performance de Karnofsky < 70), puisque les patients affichant un faible indice fonctionnel (indice de performance de Karnofsky < 60) avaient été exclus de cette étude. Les caractéristiques initiales des patients inclus dans l'étude et celles de la maladie sont résumées au tableau 2.12. Le type et la durée du myélome multiple sont résumés au tableau 2.13.

Les patients ont reçu du bortézomib en bolus intraveineux à une dose de 1,3 mg/m², deux fois par semaine pendant 2 semaines (jours 1, 4, 8 et 11), suivies d'une période de repos de 10 jours (jours 12 à 21) pendant un maximum de 8 cycles de traitement. Les investigateurs de l'étude ont procédé à des modifications de la posologie en cas de toxicité (voir Monographie de produit, PARTIE I : POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Les patients ayant répondu au traitement par bortézomib étaient autorisés à le poursuivre dans le cadre d'une étude de prolongation.

Tableau 2.12 : Résumé des caractéristiques des patients et de leur maladie[†] dans l'essai de phase II sur le myélome multiple

	n=202
Caractéristiques des patients :	
Âge médian en années (fourchette)	59 (34, 84)
Sexe : hommes/femmes	60%/40%
Race : caucasienne/noire/autre	81%/10%/8%
Indice fonctionnel de Karnofsky < 70	20%
Taux d'hémoglobine < 100 g/litre	44%
Numération plaquettaire < 75 x 10 ⁹ /litre	21%
Caractéristiques de la maladie :	
Type de myélome (%) : IgG/IgA/chaînes légères	60%/24%/14%
Taux médian de β ₂ -microglobuline (mg/litre)	3,5
Valeur médiane de la clairance de la créatinine (ml/min)	73,9
Anomalie cytogénétique	35%
Délétion du chromosome 13	15%
Durée médiane du myélome multiple depuis le diagnostic (années)	4
Traitement antérieur	
Tout traitement antérieur par des stéroïdes (p. ex. dexaméthasone, VAD)	99%
Tout traitement antérieur par des agents alkylants (p. ex. MP, VBMCP)	92%
Tout traitement antérieur par des anthracyclines (p. ex. VAD, mitoxantrone)	81%
Tout traitement antérieur par la thalidomide	83%
A reçu au moins 2 des traitements susmentionnés	98%
A reçu au moins 3 des traitements susmentionnés	92%
A reçu les 4 traitements susmentionnés	66%
Toute greffe antérieure de cellules souches/autre thérapie à forte dose	64%
Tout traitement expérimental ou autres types de traitement	44%
Maladie réfractaire	91%

[†] D'après le nombre de patients dont les données initiales sont disponibles

Tableau 2.13 : Type et durée du myélome multiple (tous les patients traités; n = 202)

Caractéristiques	Total n=202
Type de myélome [n, (%)]	
n	202
IgG	122 (60)
Kappa	86 (43)
Lambda	36 (18)
IgA	48 (24)
Kappa	30 (15)
Lambda	17 (8)
Kappa + Lambda	1 (<1)
IgD lambda	2 (<1)
IgM lambda	1 (<1)
Chaîne légère	28 (14)
Non précisé	1 (<1)
Patients atteints de myélome oligosécrétoire ou non sécrétoire	19 (9)
Stade de Durie et Salmon lors du diagnostic [n (%)]	
N	185
IA	17 (9)
IIA	33 (18)
IIB	2 (<1)
IIIA	117 (63)
IIIB	16 (9)
Durée depuis le diagnostic (années)	
n	202
Moyenne (± ÉT)	4,5 (3,00)
Médiane	4,0
Minimum; maximum	1,0, 18,0

Résultats de l'étude :

Les taux de réponse au bortézomib en monothérapie, la durée médiane de réponse, le délai avant progression et la survie globale sont présentés au tableau 2.14. La survie globale et le délai avant progression ont été analysés sur 202 patients. Cependant, au total, 188 patients étaient évaluable pour la réponse au traitement, car la réponse n'était pas mesurable chez 9 sujets et 5 patients ont été exclus à cause d'une réponse insuffisante à un traitement antérieur. Les taux de réponse au bortézomib en monothérapie ont été examinés par un comité indépendant de révision d'après les critères publiés par Bladé et ses collègues. La réponse complète se définissait par la présence de < 5 % de plasmocytes dans la moelle osseuse, une réduction de 100 % de la paraprotéine (protéine M) et un résultat négatif au test de l'immunofixation.

Une dose initiale de 1,3 mg/m² a été administrée à 98 % des patients; parmi ceux-ci, 28 % ont reçu cette dose pendant toute l'étude et 33 % ont reçu des doses moindres par la suite.

Le taux de réponse global a été de 28 %, tandis que le délai médian de réponse a été de 38 jours. La survie médiane de tous les patients inclus a été de 17 mois. En général, les patients ayant présenté une réponse complète confirmée ont reçu deux autres cycles de bortézomib après la confirmation.

Sur les 202 patients inscrits, 35 % étaient âgés de 65 ans et plus. On a observé une réponse (RC ou RP) chez 19 % des patients âgés de 65 ans et plus par rapport à 32 % chez les patients âgés de

moins de 65 ans.

En analyse multivariée, le taux de réponse a été indépendant du nombre ou du type des traitements antérieurs. Les réponses ont été observées chez les patients présentant des anomalies du chromosome 13. Il s'est produit une baisse de la probabilité de réponse chez les patients de plus de 65 ans et chez ceux présentant une plasmocytose médullaire > 50 % lors de la période de sélection.

Tableau 2.14 : Résumé des résultats d'une étude clinique de phase II évaluant le traitement par bortézomib en monothérapie chez des patients présentant un myélome multiple réfractaire ou en rechute

Analyse des réponses n = 188, dose : 1,3 mg/m²	N (%)	(95% CI)
Taux de réponse global (Bladé) (RC+RP)	52 (27,7)	(21, 35)
Réponse complète (RC)	5 (2,7)	(1, 6)
Réponse partielle (RP)	47 (25)	(19, 32)
Durée médiane de la réponse selon l'estimation de Kaplan-Meier (RC+RP)	385 jours	(234, 538)
Délai médian avant progression - tous les patients (n = 202)	213 jours	(154, 297)
Survie globale médiane‡ - tous les patients (n = 202)	518 jours	(434, 643)

Remarque : les réponses obtenues après l'utilisation de la dexaméthasone ont été exclues.

‡ Bortézomib seul ou en association avec la dexaméthasone.

Le protocole permettait aux patients de recevoir de la dexaméthasone en même temps que le bortézomib s'ils avaient obtenu une réponse sub-optimale au traitement par bortézomib en monothérapie (c.-à-d. 40 mg de dexaméthasone avec chaque dose de bortézomib, administrée à raison de 20 mg p.o. le jour de l'administration du bortézomib, ainsi que le jour suivant, ou s'ils présentaient une progression de la maladie après deux cycles de traitement par le bortézomib ou une progression ou une stabilisation de leur maladie après quatre cycles de traitement par le bortézomib). Au total, 74 patients ont reçu de la dexaméthasone en association avec du bortézomib et ont été évalués pour déterminer leur réponse. Les patients ayant répondu au traitement sont toutefois exclus de l'évaluation des résultats obtenus avec le bortézomib en monothérapie. Dix-huit pour cent (13/74) des patients ont présenté une réponse améliorée [RM (11 %) ou RP (7 %)] avec le traitement d'association.

Étude randomisée de phase II portant sur la réponse en fonction de la dose dans le cadre du myélome multiple en rechute ou réfractaire

Dans une étude multicentrique à méthodologie randomisée, ouverte et à bras unique portant sur 54 patients atteints d'un myélome multiple ayant progressé ou rechuté pendant ou après une thérapie de première intention, 28 patients ont reçu une dose de 1,0 mg/m² et 26 patients 1,3 mg/m², et ce, deux fois par semaine pendant deux semaines (jours 1, 4, 8 et 11) suivies par une période de repos de dix jours (jours 12 à 21). La majorité de ces patients n'étaient pas réfractaires au traitement et avaient reçu auparavant moins de deux lignes de thérapie. Pour chaque dose, on a observé une seule réponse complète. Dans le groupe traité à la dose de 1,0 mg/m², on a également observé deux réponses presque complètes (résultat positif au test de l'immunofixation). En se basant sur une mise à jour des paramètres d'efficacité secondaires, le délai médian avant progression pour la dose de 1,0 mg/m² était de 127 jours (4,2 mois) alors qu'il était de 357 jours (11,7 mois) pour la dose de 1,3 mg/m². La survie médiane dans le groupe traité à la dose de 1,0

mg/m² était de 813 jours (26,7 mois) alors que la survie médiane pour le groupe traité à la dose de 1,3 mg/m² n'a pas encore été atteinte.

Étude de phase II sur le myélome multiple en prolongation ouverte

Les patients des deux études de phase II qui pouvaient, selon l'opinion des investigateurs, en tirer un bénéfice clinique additionnel étaient autorisés à recevoir du bortézomib par voie intraveineuse au-delà des huit cycles dans le cadre d'une étude de prolongation. Soixante-trois (63) patients ayant participé aux études de phase II sur le myélome multiple ont été inscrits et ont reçu sept cycles supplémentaires (valeur médiane) de traitement par le bortézomib pour une valeur médiane totale de 14 cycles (intervalle de 7 à 32). L'intensité posologique médiane globale était semblable dans le protocole initial et dans l'étude de prolongation. Soixante-sept pour cent (67 %) des patients ont commencé l'étude de prolongation à un niveau posologique égal ou supérieur à celui auquel ils avaient terminé l'étude initiale et 89 % des patients ont conservé le schéma posologique standard de trois semaines durant l'étude de prolongation. Aucune nouvelle toxicité cumulative et aucune nouvelle toxicité à long terme n'ont été observées avec le traitement prolongé sous bortézomib. Cependant, l'incidence de certains événements indésirables était plus élevée durant l'étude de prolongation que dans les études initiales (voir Monographie de produit, PARTIE I : EFFETS INDÉSIRABLES).

Une étude clinique de phase II à groupe unique sur le lymphome du manteau

L'efficacité et l'innocuité du bortézomib dans les lymphomes du manteau en rechute ou réfractaires au traitement ont été évaluées dans une étude multicentrique ouverte à groupe unique, portant sur 155 patients avec une maladie évolutive, qui avaient reçu au moins un traitement antérieur. L'âge moyen des patients était de 65 ans (42, 89), 81 % étaient des hommes et 92 % étaient caucasiens. Sur l'ensemble des patients, 75 % présentaient au moins un site extraganglionnaire de la maladie et 77 % étaient au stade 4 de la maladie. Les données sur les symptômes B n'ont pas été rassemblées pour ces patients. Chez 91 % des patients, le traitement antérieur incluait toutes les molécules suivantes : une anthracycline ou de la mitoxantrone, du cyclophosphamide et du rituximab. Un total de trente-sept pour cent (37 %) des patients étaient réfractaires à leur dernier traitement antérieur. Les caractéristiques des patients et de la maladie au début de l'étude sont résumées au tableau 2.15.

Tableau 2.15 : Résumé des caractéristiques des patients et de la maladie au début de l'étude de phase II sur le lymphome du manteau

	N=155
Caractéristiques des patients	
Âge médian en années (fourchette)	65 (42, 89)
Sexe : hommes/femmes	81%/19%
Race : caucasienne/noire/autre	92% /4% /5%
Indice fonctionnel de Karnofsky < 90	29%
Caractéristiques de la maladie	
Délai médian entre le diagnostic initial et la première dose (nombre d'années)	2.3
Diagnostiquée < 3 ans avant la première dose	66%
LM de stade III ou IV à la sélection	92%
Index pronostic international ≥ 3	44%
Taux élevé de lactico-déshydrogénase	36%
≥2 sites extraganglionnaires impliqués	34%
Histopathologie : modèle de croissance diffuse	79%

	N=155
Moelle osseuse positive pour le LM	55%
Nombre de lignes thérapeutiques antérieures	
1	54%
2	42%
3	4%
Schémas posologiques reçus antérieurement comprenant :	
Anthracycline/mitoxantrone	98%
Agents alkylants	97%
Rituximab	96%
A reçu au moins 2 des traitements ci-dessus	100%
A reçu les 3 traitements ci-dessus	91%
Thérapies à forte dose reçues antérieurement	
GCS ou hyper-CVAD reçu avec/sans rituximab	37%
Thérapie à forte dose reçue au dernier schéma posologique	30%
GCS ou hyper-CVAD avec/sans rituximab reçu au dernier schéma posologique	26%

GCS = greffe de cellules souches, hyper-CVAD = cyclophosphamide hyperfractionné, vincristine, doxorubicine et dexaméthasone alternant avec méthotrexate et cytarabine, LM = lymphome du manteau

Le bortézomib était administré par voie intraveineuse à la dose recommandée de 1,3 mg/m² deux fois par semaine aux jours 1, 4, 8 et 11 d'un cycle de 21 jours. Le nombre moyen de cycles administrés a été de quatre sur l'ensemble des patients (intervalle de 1 à 17) et de huit chez les patients répondeurs. Le nombre moyen de cycles de traitement sur l'ensemble des patients a été de 5,7. Le temps moyen de réponse a été de 40 jours (31 à 204 jours). Les taux de réponse au bortézomib sont exposés au tableau 2.16. Le bortézomib a montré une efficacité similaire quel que soit le nombre de lignes thérapeutiques antérieures, à l'exception d'une durée de réponse plus longue chez les patients qui n'avaient reçu qu'une ligne thérapeutique antérieure. Les taux de réponse au bortézomib ont été déterminés selon les critères de réponse de l'Atelier international (IWRC) basés sur une analyse radiologique indépendante des tomodensitogrammes.

Tableau 2.16 : Résumé de l'évolution clinique dans une étude de phase II sur le lymphome du manteau

	Tous les patients (N = 141)		1 ligne antérieure de traitement (N = 77)		> 1 ligne antérieure de traitement (N = 64)	
	n (%)	IC à 95%	n (%)	IC à 95%	n (%)	IC à 95%
‡ Analyse des réponses						
RC + RCnc + RP	47 (33)	(26, 42)	23 (30)	(20, 41)	24 (38)	(26, 50)
RC + RCnc	11 (8)	(4, 14)	5 (6)	(2, 15)	6 (9)	(4, 19)
RC	9 (6)	(3, 12)	5 (6)	(2, 15)	4 (6)	(2, 15)
RCnc	2 (1)	(0, 5)	0		2(3)	(0, 11)
RP	36 (26)	(19, 34)	18 (23)	(14, 34)	18 (28)	(18, 41)
Analyse du délai avant l'événement	Nombre d'événements (%)	Médian (IC à 95%)	Nombre d'événements (%)	Médian (IC à 95%)	Nombre d'événements (%)	Médian (IC à 95%)
Durée de la réponse selon l'estimation de Kaplan-Meier						
RC + RCnc + RP (n=47)	20 (43)	9,2 mois (4,9, 13,5)	11 (48)	9,4 mois (5,4, 13,4)	9 (38)	6,1 mois (4,2, NE)
RC + RCnc (n=11)	3 (27)	13,5 mois (13,5, NE)	1 (20)	13,4 mois (NE, NE)	2 (33)	NE (4,7, NE)
Délai avant progression selon l'estimation de Kaplan-Meier (n=155)	75 (48)	6.2 mois (4,0, 6,9)	43 (51)	6.5 mois (3,8, 7,2)	32 (45)	5.4 mois (3,2, 7,3)

‡‡Intervalle sans traitement selon

	Tous les patients (N = 141)	1 ligne antérieure de traitement (N = 77)	> 1 ligne antérieure de traitement (N = 64)
l'estimation de Kaplan- Meier RC+ RCnc (n=11)	13,8 months	(13,4, NE)	
Durée médiane avant le traitement suivant RC + RCnc + RP (n=45)	12,7 mths	(9,33 NE)	
RC + RCnc (n=11)	19,4 mths	(17,8 NE)	

NE = non évaluable; RC = réponse complète; RCnc = réponse complète non confirmée; RP = réponse partielle

‡Basé sur les critères de réponse de l'Atelier international (IRWC).

**Analyses supplémentaires

Les courbes de Kaplan-Meier concernant la durée de réponse et le délai avant progression sont présentées sur les figures 2.8 et 2.9.

Figure 2.8 : Durée de la réponse dans l'étude de phase II sur le lymphome du manteau (n=47)

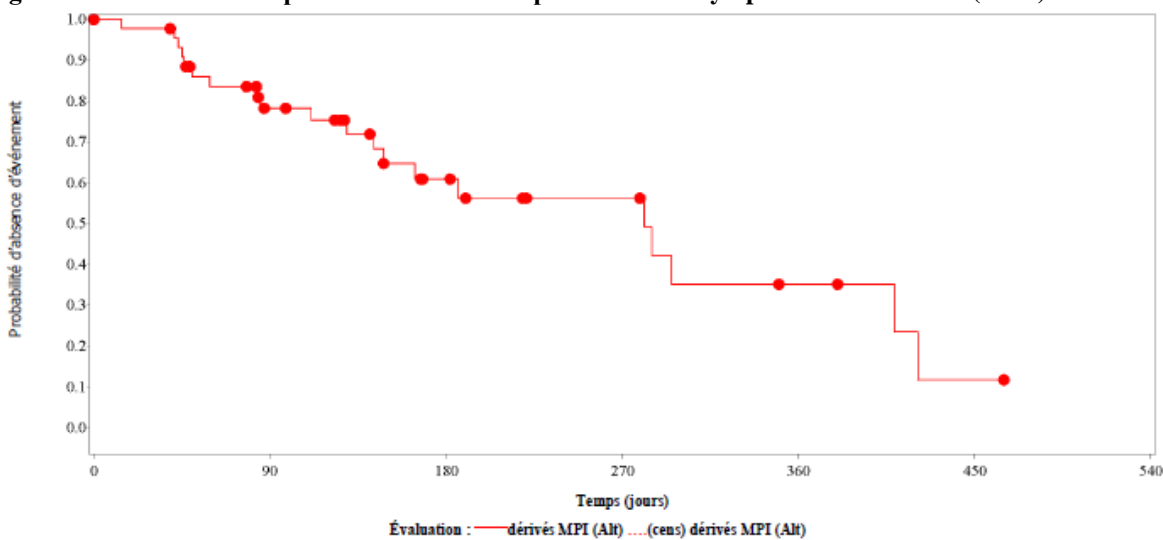
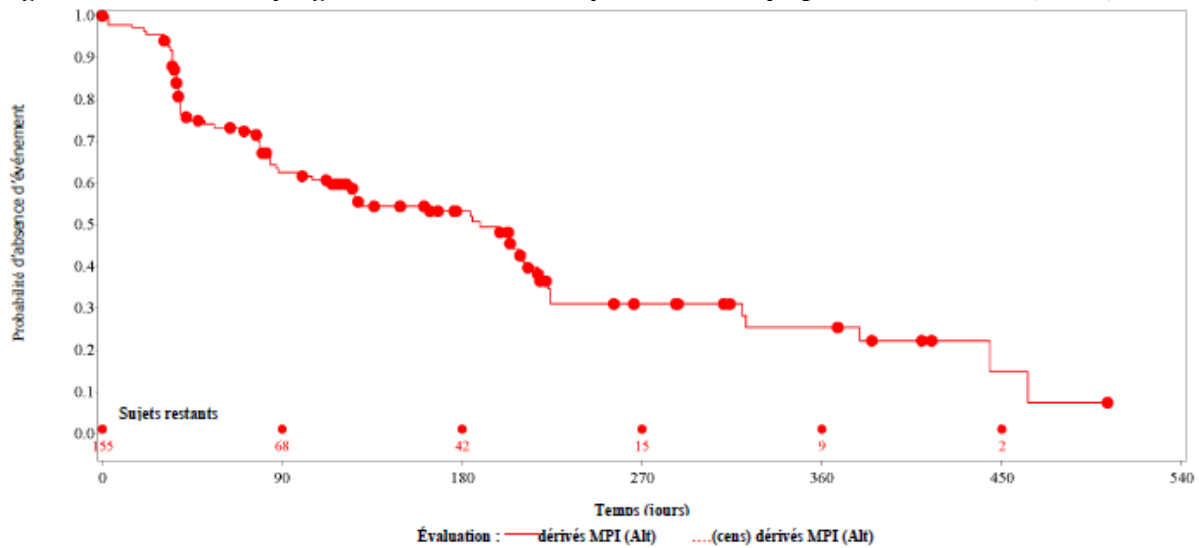
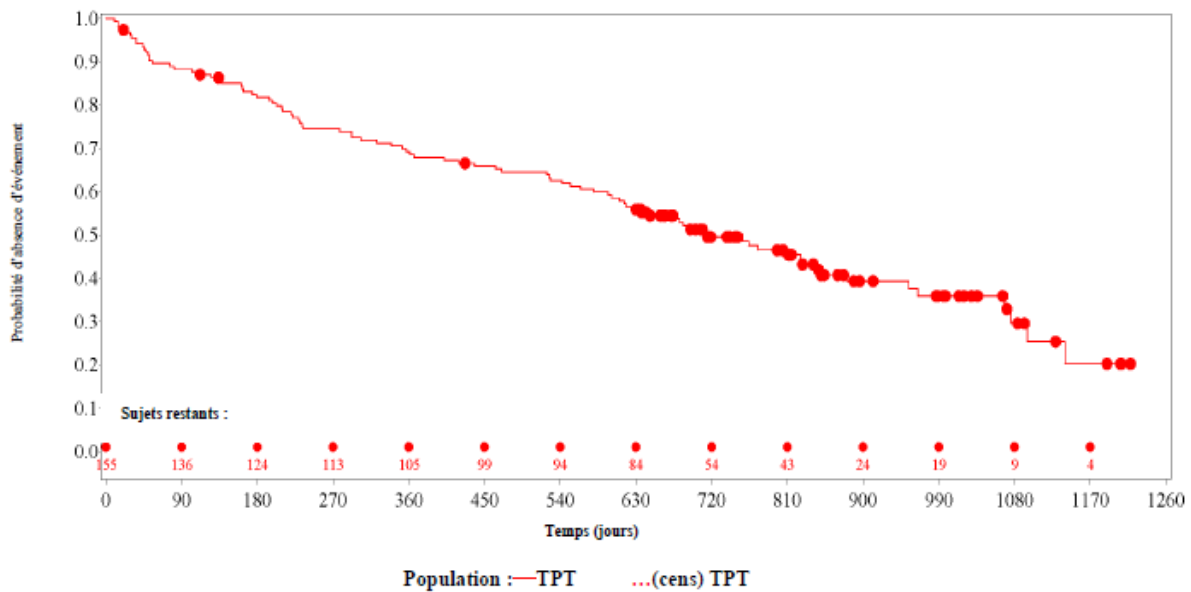


Figure 2.9 : Délai avant progression dans l'étude de phase II sur le lymphome du manteau (n=155)



Avec une durée moyenne de suivi supérieure à 26 mois pour les patients survivants, la survie globale moyenne a été de 23,6 mois avec une survie moyenne pour les répondeurs (RC/RCnc/RP) de 35,6 mois. L'estimation de Kaplan-Meier quant à la survie à 1 an a été de 93,5 % chez les répondeurs (RC/RCnc/RP). La figure 2.10 montre la courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale de tous les patients traités.

Figure 2.10 : Survie globale dans l'étude de phase II sur le lymphome du manteau (n = 155)



Les résultats de l'étude de phase II ci-dessus sont confortés par une seconde étude multicentrique commanditée par le National Cancer Institute du Canada Clinical Trials Group (NCI CCTG). Dans cette étude de phase II à groupe unique sur 29 patients, dont 15 avaient rechuté après un ou

deux schémas thérapeutiques antérieurs, le bortézomib administré seul a assuré aux patients des réponses durables (10,3 mois), avec un taux de réponse de 47 % dans les rechutes de lymphome du manteau. Les résultats de cette étude, comme ceux de l'étude de phase II précédente dans le lymphome du manteau, corroborent le fait que le bortézomib apporte un bénéfice clinique sous la forme de réponses durables. Ce bénéfice clinique se manifeste en retardant le besoin d'une chimiothérapie cytotoxique alternative et en retardant l'apparition des symptômes typiquement associés à la progression de la maladie.

Étude clinique randomisée de phase III menée auprès de patients atteints de lymphome du manteau non traité antérieurement

Une étude de phase III randomisée et ouverte (LYM-3002) a été menée auprès de 487 patients adultes atteints de lymphome du manteau non traité antérieurement (stade II, III ou IV) qui n'étaient pas candidats à une greffe de moelle osseuse (inadmissibles ou refusés pour d'autres raisons non médicales). L'étude visait à déterminer si le bortézomib, administré en association avec le rituximab, la cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone (VcR-CAP) améliorait la survie sans progression (SSP) comparativement à l'association rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone (R-CHOP). Cette étude clinique s'est appuyée sur une confirmation pathologique et une évaluation de la réponse radiologique réalisées de façon indépendante.

Les patients du groupe de traitement VcR-CAP ont reçu du bortézomib (1,3 mg/m²) par voie intraveineuse aux jours 1, 4, 8 et 11 (période de repos : jours 12 à 21); le rituximab (375 mg/m²) au jour 1; la cyclophosphamide (750 mg/m²) au jour 1; la doxorubicine (50 mg/m²) au jour 1; et la prednisone (100 mg/m²) au jour 1 jusqu'au jour 5 du cycle de traitement de 21 jours. Les patients pour lesquels la réponse a été constatée pour la première fois au cycle 6 ont reçu deux cycles additionnels de traitement.

Le tableau 2.17 résume les caractéristiques des patients et de la maladie.

Tableau 2.17. Résumé des caractéristiques de départ des patients et de la maladie dans l'étude de phase III sur le lymphome du manteau non traité antérieurement

Caractéristiques des patients	VcR-CAP N=243	R-CHOP N=244
Âge médian en années (intervalle)	65 (38; 86)	66 (34; 82)
Sexe : masculin/féminin	73%/27%	75%/25%
Race : blanche/asiatique	62%/36%	71%/28%
Caractéristiques de la maladie		
Aspirat de la moelle osseuse positif : oui/non	56%/39%	58%/40%
Biopsie de la moelle osseuse positive : oui/non	62%/35%	64%/35%
Stade de la maladie : II/III/IV	5%/20%/75%	7%/17%/76%
Score à l'Index pronostique international (IPI):		
Faible-intermédiaire/élevé-intermédiaire/élevé	31%/35%/19%	29%/36%/19%

Le nombre médian de cycles administrés aux patients dans les deux groupes de traitement était de 6; 17 % des patients du groupe R-CHOP et 14 % des patients du groupe VcR-CAP ont reçu 2 cycles additionnels. La majorité des patients des deux groupes ont reçu au moins 6 cycles, soit 83 % dans le groupe R-CHOP et 84 % dans le groupe VcR-CAP.

Le paramètre principal d'efficacité était la survie sans progression d'après l'évaluation du comité de revue indépendant (CRI). Les paramètres secondaires étaient le taux global de réponse (RC/RCnc/RP) et le taux de réponse complète (RC/RCnc) ainsi que la durée de la réponse et la survie globale (SG). Les critères de réponse utilisés pour évaluer l'efficacité ont été établis d'après les critères de réponse de l'IWRC (International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphoma).

Les résultats d'efficacité au suivi médian de 40 mois sont présentés dans le tableau 2.18. Comparativement à R-CHOP, l'association VcR-CAP a prolongé la SSP de manière statistiquement significative.

Tableau 2.18 : Résumé des résultats d'efficacité dans une étude de phase 3 sur le lymphome du manteau menée chez des patients non traités antérieurement (LYM-3002)

Paramètre d'efficacité	VcR-CAP	R-CHOP	
n : patients retenus au départ	243	244	
Survie sans progression (CRI)^a			
Événements n (%)	133 (54,7)	165 (67,6)	HR ^c (IC à 95 %)=0,63 (0,50;0,79)
Médiane ^b (IC à 95 %) (mois)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	Valeur p ^d < 0,001
Taux de réponse			
n : patient dont la réponse est évaluable	229	228	
Réponse complète globale (RC + RCnc) ^e n (%)	122 (53,3)	95(41,7)	
Réponse globale observée à la radiologie (RC + RCnc + RP) ^f n (%)	211 (92,1)	204 (89,5)	
Durée de la réponse			
<i>Durée de la réponse complète (RC + RCnc)^g</i>			
n : patients dont la réponse est évaluable	122	95	
Médiane ^b (IC à 95 %) (mois)	42,1 (30,7; 49,1)	18,0 (14,0; 23,4)	
<i>Durée de la réponse (RC + RCnc + RP)^h</i>			
n : patients dont la réponse est évaluable	211	204	
Médiane ^b (IC à 95 %) (mois)	36,5 (26,7; 46,7)	15,1 (12,5; 17,0)	

^a Basé sur l'évaluation d'un comité de revue indépendant (CRI) (données radiologiques seulement).

^b Basé sur l'estimateur produit-limite de Kaplan-Meier.

^c L'estimation du rapport de risque instantané est basée sur un modèle de Cox stratifié selon le risque IPI et le stade de la maladie. Un rapport de risque instantané < 1 indique un avantage pour VcR-CAP.

^d Basé sur un test de Mantel-Haenszel stratifié en fonction du risque IPI et du stade de la maladie.

^e Inclut toutes les RC + RCnc, selon le CRI, avec vérification de la moelle osseuse et du taux de LDH.

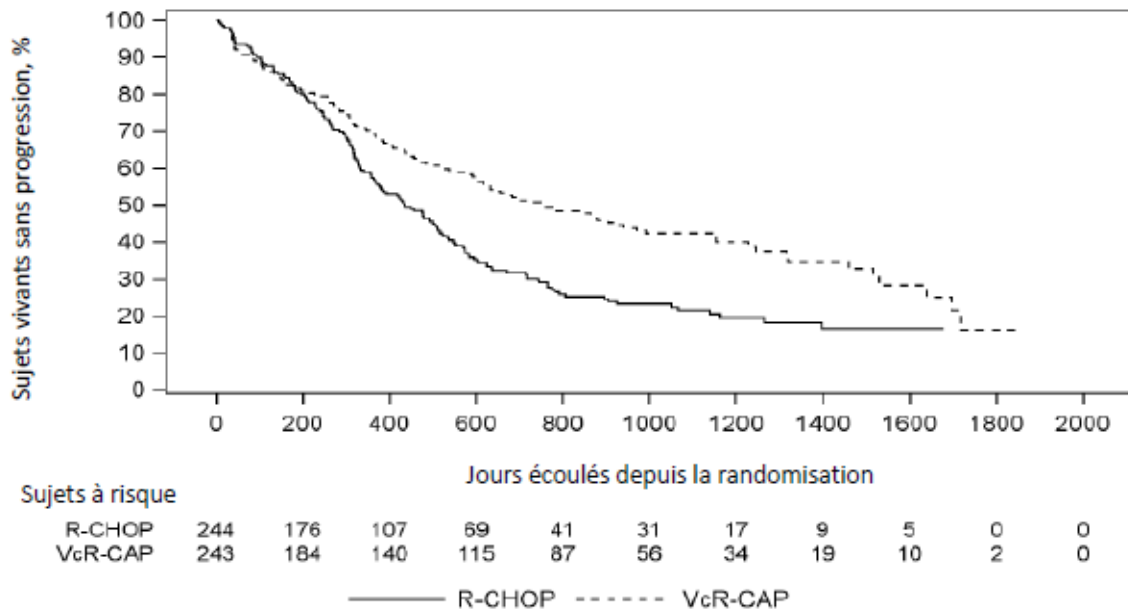
^f Inclut toutes les RC + RCnc + RP observées à la radiologie selon le CRI, sans vérification de la moelle osseuse et du taux de LDH.

^g Calculée à partir de la date de première réponse complète (RC + RCnc selon CRI, moelle osseuse et LDH) jusqu'à la date de PM ou du décès en raison de la PM.

^h Calculée à partir de la date de première réponse (inclut toutes les RC + RCnc + RP observées à la radiologie selon le CRI) jusqu'à la date de PM ou du décès en raison de la PM.

RC = réponse complète; RCnc = réponse complète non confirmée; RP = réponse partielle; IC = intervalle de confiance; HR = hazard ratio; PM = progression de la maladie; LDH = lactate déshydrogénase

Figure 2.11. Courbe de Kaplan-Meier de survie sans progression : selon le comité de revue indépendant; série d'analyse en intention de traiter.



Légende : R-CHOP = rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone; VcR-CAP = bortézomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone

Une tendance vers la prolongation de la survie globale a été observée dans le groupe VcR-CAP, la durée médiane du suivi étant de 40 mois. La SG médiane (56,3 mois dans le groupe R-CHOP, et non atteinte dans le groupe VcR CAP) favorisait le groupe VcR-CAP (RRI estimé [IC à 95 %] = 0,80 [0,59; 1,10]; p = 0,173). Toutes les données sur la survie globale n'ont pas encore été obtenues et seront confondues par le traitement administré après la progression.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie non clinique

L'inhibition des protéasomes médiée par le bortézomib affecte les cellules cancéreuses de plusieurs façons, notamment en modifiant les protéines qui règlent la progression du cycle cellulaire et l'activation du facteur nucléaire kappa B (NF-κB). L'inhibition des protéasomes entraîne l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose. Le facteur NF-κB est un facteur de transcription dont l'activation est requise à de nombreux stades de la tumorigenèse, y compris la croissance et la survie cellulaires, l'angiogenèse, les interactions intercellulaires et les métastases. In vitro, le bortézomib affecte la capacité des cellules du myélome d'interagir avec l'environnement de la moelle osseuse.

L'activité des protéasomes des cellules du sang périphérique et/ou du sang entier concentré a été mesurée par des épreuves de cinétique fluorogène, tant au niveau chymotrypsique que trypsique.

Des études in vivo sur un modèle de tumeur pulmonaire de Lewis, de carcinome humain de la prostate et de xénogreffes de plasmocytomes du myélome multiple ont montré que le bortézomib diminuait de façon dose-dépendante le volume de la tumeur lorsqu'il était administré par voie intraveineuse deux fois par semaine, en monothérapie, à raison de doses comprises entre 0,9 et 3,0 mg/m².

Études pharmacologiques non cliniques sur l'innocuité

L'administration par voie i.v. de doses uniques $\geq 3,0$ mg/m² (environ deux fois la dose clinique recommandée) à des singes a entraîné une perturbation de la régulation de la température, une accélération de la fréquence cardiaque suivie d'une hypotension progressive profonde, d'une bradycardie et de la mort dans les 12 à 14 heures suivant l'administration. Les doses $\geq 1,2$ mg/m² ont provoqué des changements proportionnels à la dose au niveau des paramètres cardiaques (Tableau 2.19).

Chez des chiens Beagle conscients munis de dispositifs de télémessure, l'administration d'une dose unique de bortézomib à 5,0 ou 6,0 mg/m² a entraîné une baisse de la tension artérielle, une élévation de la fréquence cardiaque, ainsi qu'une baisse de la contractilité cardiaque et de la pression ventriculaire gauche en fin de diastole. Vingt-quatre heures après le traitement au bortézomib, les animaux ont réagi à des interventions pharmacologiques aiguës faisant appel à la dopamine et/ou à la phényléphrine par voie intraveineuse, et ont obtenu ainsi une amélioration des effets négatifs sur la tension et la contractilité (Tableau 2.19).

Chez des chiens Beagle conscients munis de dispositifs de télémessure, l'administration d'une dose unique de bortézomib à 1,3 mg/m² n'a eu aucun effet sur la tension artérielle, la fréquence cardiaque, les intervalles à l'ECG ou la fréquence respiratoire. À 4,0 mg/m², on a observé des selles molles, un ballonnement abdominal, des vomissements, une respiration difficile, un ralentissement du remplissage capillaire, les membres froids, les gencives froides, des tremblements des membres arrières, le léchage des babines, la salivation et un comportement abattu, ce qui a eu pour conséquence de sacrifier quatre des six chiens. En comparant les intervalles aux valeurs initiales obtenues avant l'administration de la dose, on a constaté un allongement de l'intervalle QTc (Tableau 2.19).

Tableau 2.19 : Résumé des études pharmacologiques sur l'innocuité

Titre de l'étude	Espèce/ nombre d'animaux	Posologie/voie d'administration	Principales observations
Étude pharmacologique sur l'innocuité cardiovasculaire du bortézomib administré à des macaques de Buffon munis de dispositifs de télémessure [†]	Macaques de Buffon, 1 mâle/groupe (animaux munis de dispositifs de télémessure)	Administration par voie i.v. d'une dose unique de 1,2; 2,4; 3,0 et 3,6 mg/m ²	Mortalité aux doses ≥ 3,0 mg/m ² . Respiration rapide, selles molles/diarrhée, tremblements et salivation excessive à la dose de 3,6 mg/m ² , hypoactivité aux doses ≥ 3,0 mg/m ² , vomissements aux doses ≥ 2,4 mg/m ² . ↑ de la fréquence cardiaque et de la température corporelle; ↓ importante de la tension artérielle; mortalité dans les 13 ou 14 heures suivant l'administration de doses ≥ 3,0 mg/m ² . À la dose de 2,4 mg/m ² : ↑ de la fréquence cardiaque et de la température corporelle; ↓ de la tension artérielle pendant 12-24 heures; cyclicité affectée pendant 5 jours. À la dose de 1,2 mg/m ² : ↑ de la fréquence cardiaque, de la température corporelle et de la tension artérielle, cyclicité affectée pendant 1 jour.
Étude de recherche sur l'innocuité cardiovasculaire après l'administration intraveineuse du bortézomib à des chiens Beagle munis de dispositifs de télémessure [†]	Chiens Beagle, 4M/groupe lors de l'étude définitive, 5M/groupe lors de l'étude pilote (animaux munis de dispositifs de télémessure)	Dose unique par voie i.v. à 5 mg/m ² (étude pilote) ou 6 mg/m ² (étude définitive)	↑ FC, ↓ TA, ↓ de la contractilité, ↓ de la pression ventriculaire gauche en fin de diastole, dans les 24 heures suivant l'administration. Changements d'ECG : ↑ des intervalles PR, QRS, QT et QTc entre 12 et 22 heures après l'administration. La réponse des animaux aux provocations réunies de la dopamine et de la phényléphrine avant et après l'administration n'a pas changé. De plus, les animaux ont répondu à l'administration aiguë de la dopamine et de la phényléphrine par une amélioration des effets négatifs sur la tension et la contractilité.
Effets cardiovasculaires du bortézomib chez des chiens Beagle conscients munis de dispositifs de télémessure	Chiens Beagle, 4M/groupe (animaux munis de dispositifs de télémessure)	Dose unique par voie i.v. à 1,3 mg/m ² et à 4,0 mg/m ²	Mortalité à la dose de 4,0 mg/m ² . 4,0 mg/m ² : ↑ FC, ↓ TA, ↓ FR, ↓ des intervalles PR et QT, avec allongement soutenu de l'intervalle QTc. 1,3 mg/m ² : absence de signes cliniques indésirables et absence d'effet concordant sur les paramètres hémodynamiques.

[†]Étude non conforme aux bonnes pratiques de laboratoire

Pharmacocinétique non clinique

Le profil cinétique et métabolique du bortézomib est similaire chez le rat et le singe. Lors des études de distribution chez le rat et le singe, le bortézomib était rapidement distribué après l'administration i.v. Les concentrations tissulaires maximales de radioactivité se trouvaient initialement dans les organes excrétoires et métaboliques (rein et foie), dans certains tissus endocriniens (glande surrénale et hypophyse) et sécrétoires (glandes salivaires) et dans les régions à division cellulaire rapide (muqueuse du tube digestif, moelle osseuse et rate). Aucune radioactivité n'a été décelée dans le cerveau, la moelle épinière et les diverses régions de l'oeil et du nerf optique. De la radioactivité a été décelée dans l'hypophyse et les plexus choroïdes, ce qui laisse supposer que la barrière hémato-encéphalique n'empêche pas la pénétration dans ces parties au moins du système nerveux central.

Dans la majorité des tissus étudiés, la concentration maximale de radioactivité a été observée une heure après l'administration. Dans quelques tissus tels que les ganglions lymphatiques, la rate et le thymus, la concentration maximale est apparue lors d'une mesure ultérieure (24 à 144 heures après l'administration). Des études évaluant l'efficacité du bortézomib chez un modèle souris ont également révélé la présence de concentrations de bortézomib marqué au ¹⁴C dans les tumeurs.

Les analyses, sur le plan cinétique, des résultats d'études portant sur des administrations répétées à des singes, en utilisant un schéma posologique comportant une administration intraveineuse deux fois par semaine pendant deux semaines suivies d'une semaine de repos, révèlent une augmentation de la demi-vie d'élimination terminale et une diminution de la clairance avec des doses répétées. L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (0 à 24 heures) a à peu près doublé entre le premier et le deuxième cycles, sans entraîner d'autre augmentation de l'aire sous la courbe des concentrations au cycle 13 (Tableau 2.20).

Tableau 2.20 : Aire moyenne (ÉT) sous la courbe des concentrations plasmatiques de bortézomib en fonction du temps chez le singe ayant reçu 13 cycles de traitement, deux fois par semaine, 10 jours de repos

Sem./ Cycle	0,6 mg/m ²				0,9 mg/m ²				1,2 mg/m ²			
	T _{1/2-z} (h)	Vz (l/kg)	Cl (l/h/kg)	ASC _{0-24 h} (h*ng/ml)	T _{1/2-z} (h)	Vz (l/kg)	Cl (l/h/kg)	ASC _{0-24 h} (h*ng/ml)	T _{1/2-z} (h)	Vz (l/kg)	Cl (l/h/kg)	ASC _{0-24 h} (h*ng/ml)
1/1	2,65 -0,236	13,7 -3,69	3,57 -0,829	12,3 (2,69)	9,91 (3,86)	22,2 (4,88)	1,9 (1,09)	34,6 (10,4)	7,78 (3,16)	17,6 (5,59)	1,74 (0,522)	51,3 -10,6
5/2	12,9 (2,92)	15,1 -3,27	0,841 -0,19	45,1 (7,73)	12,4 (3,64)	11,7 -3,22	0,676 (0,191)	82,9 (15,2)	9,68 (2,59)	10,5 (2,72)	0,778 (0,214)	111 (29,5)
37/13	47,9 (43,9)	26 (12,8)	0,644 -0,479	38,5 (5,56)	130 (77,2)	49,5 (10,2)	0,309 (0,109)	58,4 (13,8)	95,3 (28,4)	53 (18,9)	0,395 (0,129)	72,8 (13,8)
38/13	55 (30,8)	26,4 (5,68)	0,429 (0,207)	45,4 (10,9)	46,7 (12)	26,5 (9,42)	0,388 -0,054	74,9 (17,8)	53,4 (11,7)	31,7 (6,75)	0,423 (0,102)	92,3 (14,3)

La liaison du bortézomib aux protéines plasmatiques du rat, du macaque de Buffon et de l'être humain était similaire pour les trois espèces. Sur un intervalle de concentrations de bortézomib compris entre 10 et 1 000 ng/ml, la liaison aux protéines in vitro atteignait en moyenne 84,9 % dans le plasma du rat, 72,4 % dans le plasma du macaque de Buffon, et 82,9 % dans le plasma

humain. Le pourcentage de bortézomib lié aux protéines plasmatiques n'était pas concentration-dépendant.

Des études *in vitro* et *in vivo* indiquent que le bortézomib est fortement métabolisé chez le rat, le singe et l'humain, et qu'il produit plus de 30 métabolites par des voies métaboliques dépendantes ou non du cytochrome P450. On n'a pas constaté que la dégradation du bortézomib se faisait par les voies métaboliques de phase II, par exemple la glucuronidation et la sulfatation.

Il a été démontré que le bortézomib était un faible inhibiteur des isoenzymes recombinantes humaines exprimées du CYP, et les valeurs de la CI50 dépassent 30 µM (ou 11,5 µg/ml) pour le CYP 1A2, 2C9, 2D6 et 3A4, et 18 µM (ou 6,9 µg/ml) pour le 2C19. Le bortézomib n'a pas induit les effets du CYP 3A4 et du CYP 1A2 dans les cultures primaires d'hépatocytes humains. Par ailleurs, le bortézomib ne semble pas être un substrat de la glycoprotéine P et de plusieurs autres pompes à efflux.

Chez les rats, la radioactivité du bortézomib marqué au 14C est principalement excrétée dans la bile. Chez des rats intacts, 38,6 % de la dose radioactive administrée a été récupérée dans les fèces, 21,1 % dans l'urine, et 6,12 % dans l'air expiré dans les 72 heures suivant l'administration.

Chez le singe, la radioactivité du bortézomib marqué au 14C a été excrétée à la fois dans l'urine et la bile. Au cours des premières 24 heures, de 30 à 40 % de la radioactivité totale récupérée était excrétée dans l'urine ou les fèces. Le restant de la dose récupérée (c'est-à-dire 60 à 70 %) a été éliminé lentement au cours des 120 heures suivantes.

Il n'a pas été déterminé que le bortézomib traverse le placenta ou passe dans le lait maternel.

Pharmacologie clinique

Pharmacodynamie :

Le degré d'inhibition du protéasome obtenu à la dose thérapeutique de 1,3 mg/m² semble constant dans toutes les études. Le tableau 2.21 présente les données d'une étude de phase I portant sur un intervalle de doses (1,2 à 1,38 mg/m²) semblable à la posologie utilisée dans les études de phase II (1,3 mg/m²), démontrant ainsi une inhibition maximale moyenne similaire ainsi qu'une variabilité interindividuelle tout aussi comparable.

Tableau 2.21 : Valeurs comparatives du degré d'inhibition du protéasome dans toutes ces études[‡]

Étude/dose (mg/m ²)	Cycle 1, jour 1, 1 heure après l'administration		
	N	Pourcentage moyen (%) d'inhibition de l'activité du protéasome 20S	Étendue (%)
Étude LCC9834/00-31 de phase I (1,2 à 1,38)	18	63	36-92
Étude M34100-025 de phase II (1,3)	141	61	14-97
Étude M34100-024 de phase II (1,3)	11	71	51-89

[‡] D'après une épreuve de sang entier.

Pharmacocinétique :

Une étude de phase I a été menée chez des patients atteints d'un myélome multiple en rechute afin de caractériser la pharmacocinétique du bortézomib après l'administration d'une dose unique et de doses multiples. Après l'administration de doses de 1,0 mg/m² et de 1,3 mg/m² en bolus intraveineux chez 24 patients (n = 12 pour chaque dose), les concentrations plasmatiques maximales moyennes de la première dose du bortézomib ont été de 57 et 112 ng/ml, respectivement. Lorsque des doses ultérieures ont été administrées deux fois par semaine, les concentrations plasmatiques maximales moyennes observées se sont situées entre 67 et 106 ng/ml pour la dose de 1,0 mg/m² et entre 89 et 120 ng/ml pour celle de 1,3 mg/m². La demi-vie d'élimination moyenne du bortézomib lors de l'administration de doses multiples a varié entre 40 et 193 heures pour la dose de 1 mg/m² et entre 49 et 109 heures pour celle de 1,3 mg/m². Le bortézomib est éliminé de l'organisme plus rapidement après l'administration de la première dose par rapport aux doses ultérieures. Les clairances corporelles totales moyennes ont été de 102 et de 112 litres/heure après la première dose pour les doses respectives de 1,0 mg/m² et de 1,3 mg/m² et ont varié entre 15 et 32 litres/heure lors de l'administration de doses ultérieures pour les doses respectives de 1,0 mg/m² et de 1,3 mg/m².

TOXICOLOGIE

Dans les études effectuées chez les animaux avec une posologie et un schéma thérapeutique similaires à ceux recommandés chez l'être humain (administration deux fois par semaine pendant 2 semaines, suivies d'une période de repos d'une semaine), les effets toxiques observés comprenaient une anémie et une thrombopénie graves, et des toxicités au niveau des systèmes gastro-intestinal, neurologique, testiculaire, ovarien et lymphoïde. Dans les études chez les animaux, parmi les effets neurotoxiques associés au bortézomib figurent un gonflement axonal et une dégénérescence des nerfs sensitifs périphériques, de la racine postérieure du nerf rachidien et des faisceaux de la moelle épinière. Une hémorragie multifocale et une nécrose cérébrale, oculaire et cardiaque ont également été observées chez le singe. Ces effets étaient considérés comme liés à l'ischémie induite par l'anémie/thrombopénie.

Chez toutes les espèces étudiées (souris, rat, singe et chien), l'intervalle séparant les doses mortelles et non mortelles, administrées en bolus ou de manière répétée, est étroit. Lors des études portant sur l'administration de plusieurs doses, la mortalité consécutive au bortézomib est survenue après plusieurs cycles de traitement (deux fois par semaine pendant deux semaines, 10 jours de repos) à raison de 0,9 mg/m² tant chez le rat que chez le singe; cette dose est inférieure à la dose clinique proposée en cas de lésions des systèmes hématopoïétiques, gastro-intestinaux et lymphoïdes, lesquelles sont considérées comme des facteurs favorisant l'état incapacitant, le décès précoce et la mortalité.

Certaines études de toxicité portant sur l'administration unique et répétée de bortézomib à des rats et à des macaques de Buffon sont résumées au tableau 2.22.

Tableau 2.22 : Résumé des études de toxicologie portant sur l'administration d'une dose unique et de doses répétées de bortézomib

Titre de l'étude	Espèce/ Nombre d'animaux	Posologie/voie d'administration	Principales observations
Étude sur la toxicité et la toxicocinétique d'une dose unique de bortézomib administrée par voie intraveineuse à des rats [†]	Rats Sprague-Dawley/ 5 animaux/sexe/groupe dans l'étude principale et 6 à 9 animaux/sexe/groupe dans l'analyse de toxicocinétique	Administration par voie i.v. d'une dose unique de 0; 0,18; 0,6 et 1,8 mg/m ²	2/5 femelles sont mortes au jour 2 après avoir reçu la dose de 1,8 mg/m ² . On n'a pas noté de signes cliniques anormaux. ↑ de la numération leucocytaire, ↓ des paramètres érythrocytaires et des plaquettes à la dose de 1,8 mg/m ² . ↑ de l'azote uréique du sang/créatinine, de la TGO/TGP à la dose de 1,8 mg/m ² . Les résultats de l'examen microscopique ou macroscopique lié au médicament à l'étude n'ont révélé aucun effet défavorable. La dose sans effet nocif observé et la dose maximale tolérée étaient de 0,6 mg/m ² .
Dose répétée			
Étude de toxicité d'une durée de 26 semaines portant sur l'injection intraveineuse de bortézomib à des rats albinos [†]	Rats Sprague-Dawley 10 animaux/sexe/groupe dans l'étude principale et 10 animaux/sexe/groupe durant la période de récupération et 12 animaux/sexe/groupe dans l'analyse de toxicocinétique et de pharmacocinétique	Administration par voie i.v. deux fois par semaine pendant 2 semaines consécutives avec 1 semaine sans traitement (1 cycle). 26 semaines correspondent à 9 cycles de traitement. 0; 0,3; 0,6, et 1,2/0,9 mg/m ² /dose. Période de récupération de 8 semaines.	Mortalité aux doses de 1,2/0,9 mg/m ² . ↓ du poids corporel chez les mâles aux doses ≥ 0,6 mg/m ² . ↓ de la consommation de nourriture aux doses de 1,2/0,9 mg/m ² . ↓ de la numération plaquettaire, des paramètres érythrocytaires et des taux de cholestérol à toutes les doses et du potassium aux doses ≥ 0,6 mg/m ² et des protéines totales, de l'albumine et de la globuline aux doses de 1,2/0,9 mg/m ² . ↑ de la numération leucocytaire, du fibrinogène, de la glycémie et du phosphore à toutes les doses. ↑ du poids du foie à toutes les doses et des reins (seulement chez les femelles) aux doses ≥ 0,6 mg/m ² . ↓ du poids du thymus et des épидидymes aux doses de 1,2/0,9 mg/m ² . L'examen microscopique a révélé des changements au niveau du foie, du tube digestif et des glandes salivaires, et ce, à toutes les doses. Lors de l'examen microscopique, les changements au niveau des reins, des organes/tissus lymphoïdes, de la rate, du canal lacrymo-nasal, de la masse grasse (chez les mâles seulement) et des ovaires ont été observés aux doses ≥ 0,6 mg/m ² . Une uvéite antérieure et/ou postérieure (chez les mâles seulement) et des changements au niveau des testicules ont été notés aux doses de 1,2/0,9 mg/m ² . Moelle osseuse hypocellulaire/nécrosée aux doses ≥ 0,6 mg/m ² . Des effets réversibles ont été observés sauf pour les changements, révélés à l'examen microscopique, au niveau de la numération plaquettaire, des taux de glucose, du foie et de la rate, même si une tendance a été observée.

Titre de l'étude	Espèce/ Nombre d'animaux	Posologie/voie d'administration	Principales observations
Étude de toxicité de 4 semaines portant sur l'administration intraveineuse de bortézomib à des macaques de Buffon [†]	Macaques de Buffon 3 animaux/sexe/ groupe dans l'étude principale et 2 animaux/sexe/ groupe durant la période de récupération	Administration par voie i.v. deux fois par semaine pendant 4 semaines aux doses de 0; 0,54; 0,8 et 1,2 mg/m ² avec une période de repos de 2 semaines.	<p>La dose sans effet nocif observé n'a pas été établie. La dose maximale tolérée était de 0,6 mg/m².</p> <p>1 mâle est mort au jour 26 après avoir reçu la dose de 1,2 mg/m². ↑ des monocytes, ↓ des lymphocytes aux doses ≥ 0,8 mg/m². ↓ des paramètres érythrocytaires chez les mâles à la dose de 1,2 mg/m². ↑ du fibrinogène, ↓ des protéines totales à la dose de 1,2 mg/m². Dégénérescence axonale minimale à faible, légère déplétion lymphocytaire de la rate, néphrite tubulaire bénigne et légers changements au niveau des glomérules à la dose de 1,2 mg/m². Une tendance au rétablissement a été constatée, sauf pour : ↓ de la numération lymphocytaire chez 1 mâle et de la dégénérescence axonale chez 1 femelle ayant reçu la dose de 1,2 mg/m². La dose sans effet nocif observé était de 0,54 mg/m². La dose maximale tolérée s'élevait à 0,80 mg/m².</p>
Étude de toxicité de 38 semaines (13 cycles de traitement) évaluant l'injection par voie i.v. de bortézomib à des macaques de Buffon [†]	Macaques de Buffon 3 animaux/sexe/ groupe dans l'étude principale et 3 animaux/témoins/sexe et 1 femelle à la dose de 0,6 mg/m ² et 3 mâles et 2 femelles à la dose de 1,2 mg/m ² sont affectés à l'évaluation de la période de récupération	Administration par voie i.v. deux fois par semaine avec une semaine sans traitement (cycle de 3 semaines) pendant 38 semaines aux doses de 0; 0,6; 0,9 et 1,2 mg/m ² avec une période de récupération de 8 semaines.	<p>Mortalité aux doses ≥ 0,9 mg/m². 1/6 mâle et 2/6 femelles sont morts à la dose de 1,2 mg/m² et 1/3 femelle est morte à la dose de 0,9 mg/m². La détérioration de l'état des animaux était attribuable à une intolérance gastro-intestinale chez 1 animal et une anémie et une thrombopénie graves chez 3 animaux. ↓ des paramètres érythrocytaires, leucocytaires et plaquettaires à toutes les doses, du jour 72 au jour 170. ↑ des taux de fibrinogène à toutes les doses à partir du jour 170. Des changements au niveau de la moelle osseuse à toutes les doses révélaient généralement la présence de modifications hématologiques. ↑ du poids du foie et des reins à toutes les doses. Les résultats de l'examen microscopique ont révélé des changements au niveau de la moelle osseuse, des organes/tissus lymphoïdes à tous les niveaux de dose. Effet sur le système nerveux périphérique, les reins, le tractus intestinal et le foie/la vésicule biliaire aux ≥ 0,9 mg/m². Récupération : on a observé une réponse hyperplasique réversible dans la moelle osseuse, les ganglions</p>

Titre de l'étude	Espèce/ Nombre d'animaux	Posologie/voie d'administration	Principales observations
			lymphatiques mandibulaires et la rate. Les reins, le thymus et le système nerveux périphérique ont affiché des effets réversibles incomplets. La dose sans effet nocif observé n'a pas été déterminée. La dose maximale tolérée était de 0,6 mg/m ² .

† Étude conforme aux bonnes pratiques de laboratoire

Mutagénicité

Comme le résume le tableau 2.23, le bortézomib a fait preuve d'une activité clastogène (aberrations chromosomiques structurales) dans le test d'aberrations chromosomiques in vitro utilisant des cellules ovariennes de hamster chinois. Le bortézomib n'était pas génotoxique dans le test de mutagénicité in vitro (test d'Ames) et dans le test du micronoyau in vivo chez la souris.

Table 2.23 : Résumé des études de mutagénicité

Titre de l'étude	Espèce/nombre d'animaux	Posologie/voie d'administration	Principales observations
Test d'aberrations chromosomiques in vitro dans les cellules ovariennes de hamster chinois†	Lignée cellulaire d'ovaires de hamster chinois	≤200 mcg/mL	Le bortézomib a provoqué des aberrations chromosomiques structurales, mais n'a pas provoqué d'aberrations chromosomiques numériques dans les cellules ovariennes de hamster chinois.
Test du micronoyau sur des érythrocytes de mammifères (souris)†	Souris de la souche ICR 5 animaux/ sexe/groupe	Administration par voie i.v. d'une dose unique de 0; 0,75; 1,50 et 3,00 mg/m ² .	Dans ce contexte précis, le bortézomib n'a pas affiché de pouvoir clastogène.
Épreuve de réversibilité de la mutagénicité bactérienne†	<i>Salmonella typhimurium</i> et <i>Escherichia coli</i>	≤5000 mcg/plaque	Dans ce contexte précis, le bortézomib n'a pas affiché de pouvoir mutagène.

† Étude conforme aux bonnes pratiques de laboratoire

Toxicité de la reproduction et du développement

Il n'existe pas d'étude qui vise à évaluer les effets du bortézomib sur la fécondité, mais une baisse de la fécondité est à prévoir étant donné les effets dégénératifs dans les ovaires observés aux doses ≥ 0,3 mg/m², et compte tenu des modifications dégénératives des testicules constatées aux doses de 0,9/1,2 mg/m² lors des études de toxicité d'une durée de 6 mois effectuées chez le rat. À cause de l'éventuelle toxicité maternelle, des études du développement embryonnaire ont été menées avec des doses sous-thérapeutiques même si le bortézomib était administré quotidiennement (Tableau 2.24).

Tableau 2.24 : Résumé des études sur le développement embryonnaire

Titre de l'étude	Espèce/nombre d'animaux	Posologie/voie d'administration	Principales observations
Étude tératologique de l'effet de l'injection intraveineuse de bortézomib sur des rats Sprague-Dawley††	Accouplement programmé de rats Sprague-Dawley/22 femelles/ groupe	Injection intraveineuse quotidienne du 6e jour de la gestation au 17e inclus, de 0; 0,15; 0,30 et 0,45 mg/m ² /jour.	↓ du poids corporel transitoire à la dose de 0,45 mg/m ² . ↓ de la consommation de nourriture à la dose de 0,45 mg/m ² . Aucun effet spécifiquement léthal pour l'embryon ou toxique pour le fœtus n'a été observé à des doses

Titre de l'étude	Espèce/nombre d'animaux	Posologie/voie d'administration	Principales observations
Étude tératologique de l'effet de l'injection intraveineuse de bortézomib sur des lapins blancs de Nouvelle-Zélande [†]	Accouplement programmé de lapins blancs de Nouvelle-Zélande/22 femelles/groupe	Injection intraveineuse quotidienne du 7e jour de la gestation au 19e jour inclus, de 0; 0,11; 0,28 et 0,55 mg/m ² /jour.	<p data-bbox="1045 247 1182 273">< 0,45 mg/m².</p> <p data-bbox="1045 275 1430 411">Une femelle est morte à la dose de 0,55 mg/m² et 4 lapines ont manifesté des signes d'avortement accompagnés de signes cliniques associés.</p> <p data-bbox="1045 413 1409 491">↓ du poids corporel et de la consommation de nourriture à la dose de 0,55 mg/m².</p> <p data-bbox="1045 493 1390 571">↓ du nombre de foetus vivants et du poids des foetus à la dose de 0,55 mg/m².</p> <p data-bbox="1045 573 1430 739">Aucun effet spécifiquement létal pour l'embryon ou toxique pour le foetus n'a été observé à la dose ≤ 0,28 mg/m². La dose sans effet nocif observé et la dose maximale tolérée ont été de 0,28 mg/m².</p>

[†] Étude conforme aux bonnes pratiques de laboratoire

RÉFÉRENCES

1. Bladé J, Samson D, Reece D, Apperley J, Bjorkstrand B, Gahrton G, *et al.* Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *British Journal of Haematology* 1998; 102 (5): 1115-23.
2. Berenson JR, Jagannath S, Barlogie B, Siegel DT, Alexanian R, Richardson PG, *et al.* Safety of prolonged therapy with bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer* 2005; 104(10): 2141-8.
3. Jagannath S, Barlogie B, Berenson JR, Singhal S, Alexanian R, Srkalovic G, *et al.* Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma. *Cancer* 2005; 103(6): 1195-1200.
4. Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, *et al.* A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol* 2004; 127: 165-72.
5. Lonial S, Waller EK, Richardson PG, Jagannath S, Orlovski RZ, Giver CR, *et al.* Risk factors and kinetics of thrombocytopenia associated with bortezomib for relapsed, refractory multiple myeloma. *Blood* 2005; 106(12): 3777-84.
6. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, *et al.* A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *The New England Journal of Medicine* 2003; 348: 2609-17.
7. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, *et al.* Clinical factors predictive of outcome with bortezomib in patients with relapsed, refractory multiple myeloma. *Blood* 2005; 106(9): 2977-81.
8. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, *et al.* Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2487-98.
9. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK *et al.* Bortezomib plus melphalan and prednisone for Initial Treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008; 359: 906-17.
10. San-Miguel JF, Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, *et al.* Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: results from the APEX phase 3 study. *Leukemia* 2008: 1-8.
11. Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS, Djulbegovic B, Robertson MJ, de Vos S *et al.* Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(30): 4867-74.

12. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999; 17 (4):1244-53.
13. Belch A, Kouroukis CT, Crump M, Sehn L, Gascoyne RD, Klasa R et al. A phase II study of bortezomib in mantle cell lymphoma: the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group trial IND.150. *Ann of Oncology* 2006; 1-6.
14. Reece DE, Hegenbart U, Sanchorawala V, Merlini G, Palladini G et al. Efficacy and safety of once-weekly and twice-weekly bortezomib in patients with relapsed systemic AL amyloidosis: results of a phase 1/2 study. *Blood* 2011; 118(4):865-73.
15. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncology* 2011; 12:431-440.
16. Harrouseau JL et al. Bortezomib Plus Dexamethasone Is Superior to Vincristine Plus Doxorubicin Plus Dexamethasone As Induction Treatment Prior to Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the IFM 2005-01 Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:4621-4629.
17. Rosinol L, Oriol A, Teruel AI et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma : a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood* 2012; 120:1589-1596.
18. Sonneveld P, Ingo GH, Schmidt-Wolf B et al. Bortezomib Induction and Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the Randomized Phase III HOVON-65/GMMG-HD4 Trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(24) :2946-2955.
19. Janssen Inc., Monographie de produit: VELCADE®; Numéro de contrôle: 221531; Date: 12 Décembre 2018.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr BORTÉZOMIB® POUR INJECTION

3,5 mg de bortézomib par flacon, sous forme d'ester boronique de mannitol

Le présent dépliant constitue la Partie III d'une «monographie de produit» publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Bortézomib pour Injection et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Bortézomib pour Injection. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Bortézomib pour Injection est utilisé pour le traitement des adultes atteints d'un:

- myélome multiple non traité antérieurement et qui ne sont pas candidats à une greffe de cellules souches dans le cadre d'un traitement d'association; le myélome multiple est un cancer de la moelle osseuse;
- myélome multiple non traité antérieurement et qui sont candidats à une greffe de cellules souches dans le cadre d'un traitement d'association médicalement reconnu pour le traitement initial avant une greffe de cellules souches;
- myélome multiple en rechute;
- lymphome du manteau non traité antérieurement, qui ne sont pas candidats à une greffe de cellules souches. Bortézomib pour Injection sera administré dans le cadre d'un traitement d'association médicalement reconnu; le lymphome du manteau est un cancer du sang qui touche les globules blancs;
- lymphome du manteau en rechute ou réfractaire.

Les effets de ce médicament :

Bortézomib pour Injection est un médicament utilisé dans le cadre d'une chimiothérapie, c'est-à-dire une thérapie visant à tuer les cellules cancéreuses.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament:

Ne prenez pas Bortézomib pour Injection si vous êtes allergique (hypersensible) au bortézomib, au bore ou à tout autre ingrédient de Bortézomib pour Injection.

Bortézomib pour Injection ne doit pas être administré par voie intrathécale.

L'ingrédient médicamenteux est :

le bortézomib, ester boronique de mannitol.

L'ingrédient non médicamenteux est :

le mannitol.

Les formes posologiques sont :

Bortézomib pour Injection est offert sous forme de poudre. Celle-

ci sera dissoute dans une solution de chlorure de sodium stérile avant d'être injectée.

Chaque boîte de Bortézomib pour Injection contient un flacon en verre renfermant 3,5 mg de bortézomib (sous forme d'ester boronique de mannitol).

Le bouchon du flacon ne contient pas de latex de caoutchouc naturel.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Bortézomib pour Injection doit être administré sous la surveillance d'un médecin qualifié dans l'utilisation des agents antinéoplasiques.

Un surdosage (≥ 2 fois la dose recommandée) peut entraîner la mort.

Des effets indésirables graves peuvent survenir lors de l'utilisation de Bortézomib pour Injection, dont :

- Tension artérielle basse et autres troubles cardiaques graves
- Saignement dans le cerveau ou dans le tube digestif (estomac ou intestin)
- Faiblesse musculaire due à une détérioration des nerfs (neuropathie motrice grave)
- Maladie pulmonaire aiguë (pneumopathie infiltrante diffuse aiguë).

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Bortézomib pour Injection si :

- vous avez déjà eu des problèmes de saignement ou un faible nombre de globules rouges, de plaquettes ou de globules blancs, car ces problèmes peuvent s'aggraver au cours d'un traitement par Bortézomib pour Injection;
- vous souffrez de diarrhée, de constipation, de nausées ou de vomissements, car ceux-ci peuvent s'aggraver au cours d'un traitement par Bortézomib pour Injection;
- vous avez des problèmes cardiaques ou de tension artérielle, y compris des antécédents d'évanouissements, de vertiges ou d'étourdissements;
- vous souffrez d'un trouble des reins;
- vous souffrez d'un trouble du foie;
- vous avez, par le passé, souffert de troubles tels qu'engourdissements, fourmillements ou douleurs au niveau des mains ou des pieds (neuropathie) (ces symptômes peuvent s'aggraver au cours d'un traitement par Bortézomib pour Injection);
- on a, par le passé, diagnostiqué chez vous une affection appelée amylose (dépôt anormal de protéines dans les tissus);
- vous avez des essoufflements lorsque vous faites des efforts physiques (s'aggravant progressivement), de la toux et de la difficulté à respirer (ces symptômes peuvent survenir ou s'aggraver au cours du traitement par Bortézomib pour Injection).

- vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir, ou vous allaitez.

Bortézomib pour Injection n'a pas été étudié chez les enfants ni chez les adolescents.

Contraception et grossesse :

Les hommes comme les femmes doivent prendre des mesures contraceptives efficaces pendant toute la durée du traitement par Bortézomib pour Injection, puis pendant les 3 mois suivant la fin de celui-ci. Vous devez veiller à ne pas devenir enceinte pendant le traitement par Bortézomib pour Injection. Toutefois, si cela se produit, informez-en votre médecin immédiatement. Bortézomib pour Injection peut nuire à votre bébé à naître.

Allaitement :

Il est conseillé de ne pas allaiter au cours d'un traitement par Bortézomib pour Injection. Si vous souhaitez recommencer à allaiter à l'issue de votre traitement par Bortézomib pour Injection, vous devez en discuter avec votre médecin ou votre infirmière qui vous indiquera le moment où vous pourrez le faire en toute sécurité.

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

Bortézomib pour Injection peut entraîner une baisse de la tension artérielle susceptible de provoquer de la fatigue, des vertiges, une syncope ou une vision trouble. Ne conduisez pas et n'utilisez ni machines ni outils dangereux si vous ressentez de tels effets. Même si vous n'en ressentez pas, vous devez faire preuve de prudence.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre médecin, le personnel soignant ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, qu'ils vous aient été prescrits ou que vous les ayez achetés sans ordonnance.

Si vous prenez un antidiabétique oral tout en recevant Bortézomib pour Injection, vérifiez fréquemment votre glycémie. En cas de changement inhabituel, appelez votre médecin.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Bortézomib pour Injection vous est administré sous forme d'injection. Bortézomib pour Injection peut être injecté :

- dans une veine (injection intraveineuse) : l'injection durera 3 à 5 secondes, ou
- sous la peau (injection sous-cutanée) de la cuisse (droite ou gauche) ou de l'abdomen (côté droit ou gauche). Il faut alterner les points d'injection après chaque injection. Les nouvelles injections doivent être administrées à au moins un pouce (2,5 cm) d'un ancien point d'injection, et jamais dans une région de la peau qui soit sensible, contusionnée, rouge ou indurée.

Dose habituelle :

La dose sera calculée en fonction de votre taille et de votre poids. La dose habituelle est de 1,3 mg/m² de surface corporelle.

Fréquence des traitements :

Myélome multiple non traité antérieurement

Le traitement consiste en neuf cycles thérapeutiques de 6 semaines. Chaque cycle thérapeutique dure 6 semaines. Aux cycles 1 à 4, Bortézomib pour Injection est administré deux fois par semaine (jours 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 et 32). Aux cycles 5 à 9, Bortézomib pour Injection est administré une fois par semaine aux jours 1, 8, 22 et 29.

Patients candidats à une greffe de cellules souches

Si vous n'avez jamais été traité pour un myélome multiple, vous recevrez un traitement initial par Bortézomib pour Injection en association avec d'autres médicaments avant l'administration d'une chimiothérapie intensive et la greffe de cellules souches. Bortézomib pour Injection est administré aux jours 1, 4, 8 et 11 ; une période de repos sans traitement s'ensuit. Il est possible que la dose soit ajustée selon votre réponse au traitement.

Votre médecin choisira pour vous les autres médicaments utilisés en chimiothérapie.

Myélome multiple en rechute et lymphome du manteau en rechute ou réfractaire

Bortézomib pour Injection est donné deux fois par semaine aux jours 1, 4, 8 et 11 d'un cycle thérapeutique de 3 semaines. En traitement d'entretien, Bortézomib pour Injection est donné une fois par semaine pendant 4 semaines aux jours 1, 8, 15 et 22.

Votre médecin peut modifier la posologie au cours du traitement, et décidera du nombre total de cycles dont vous aurez besoin, en fonction de la façon dont vous répondrez au traitement.

Lymphome du manteau non traité antérieurement

Si vous n'avez jamais reçu de traitement pour votre lymphome du manteau, vous recevrez Bortézomib pour Injection avec d'autres agents de chimiothérapie prescrits par votre médecin. Bortézomib pour Injection est administré aux jours 1, 4, 8 et 11, suivi d'une « période de repos » sans traitement. Un cycle de traitement dure 21 jours (3 semaines). Vous pourriez recevoir jusqu'à 8 cycles (24 semaines).

Surdose :

Si vous pensez avoir reçu Bortézomib pour Injection plus souvent que nécessaire, ou une dose trop élevée du médicament, ou en cas de surdose médicamenteuse, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Omission d'une dose :

Si vous pensez ne pas avoir reçu une des doses de Bortézomib pour Injection, prévenez immédiatement votre fournisseur de soins de santé.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, Bortézomib pour Injection peut entraîner des effets secondaires. Ceux qui sont le plus fréquemment signalés (≥ 10 %) sont les suivants :

Affections du sang et du système lymphatique : baisse du nombre de globules rouges, de globules blancs ou de plaquettes, entraînant une anémie, des ecchymoses ou des saignements.

Affections oculaires : vision trouble.

Affections gastro-intestinales : nausées ou perte d'appétit, diarrhée, constipation, vomissements, douleur abdominale, brûlures d'estomac, ulcères de l'estomac.

Troubles généraux : sensation de malaise général, fatigue ou sensation de faiblesse, fièvre, gonflement (au niveau des bras, des jambes ou du visage), frissons.

Infections : zona (virus varicelle-zona), symptômes ressemblant à ceux de la grippe, infections pulmonaires et autres.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : déshydratation, perte de poids.

Affections musculosquelettiques : raideurs articulaires ou musculaires, crampes musculaires, douleur osseuse ou musculaire, douleur au dos.

Affections du système nerveux : engourdissement, fourmillements ou sensation de brûlure au niveau des mains ou des pieds, maux de tête, étourdissements.

Affections psychiatriques : troubles du sommeil, anxiété ou dépression, confusion.

Affections respiratoires : essoufflement, toux.

Affections de la peau : éruptions cutanées et/ou démangeaisons, urticaire, rougeur, douleur au point d'injection en cas d'injection sous la peau.

Affections cardiovasculaires : chute brutale de la tension artérielle en se levant (pouvant provoquer l'évanouissement), péricardite (inflammation de la membrane entourant le cœur), tension artérielle augmentée.

Les types d'effets secondaires qui peuvent survenir sont les mêmes pour l'injection sous-cutanée que pour l'injection intraveineuse.

Si vous remarquez ces effets secondaires ou d'autres non mentionnés dans ce dépliant, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE		
Symptômes/effets	Consultez votre médecin ou votre pharmacien	
	Cas graves seulement	Tous les cas
Fièvre		✓
Infections pulmonaires et autres, y compris zona		✓
Diarrhée	✓	
Vomissements	✓	
Déshydratation (bouche sèche, soif excessive, urine jaune foncé)		✓
Nausées	✓	
Difficulté à respirer/essoufflement	✓	
Sensation altérée/picotements dans les mains ou les pieds	✓	
Douleur et sensation altérée		✓
Saignements provenant des gencives ou d'autres parties du corps, ecchymoses anormales		✓
Fatigue/léthargie	✓	
Douleurs articulaires et crampes musculaires	✓	
Maux de tête	✓	
Tension artérielle basse (étourdissements ou évanouissements)		✓
Tension artérielle augmentée		✓
Peu fréquents		
Gonflement du visage ou du cou		✓
Gonflement des chevilles	✓	
Palpitations/sensation de rythme cardiaque irrégulier/ tracé anormal de l'activité électrique du cœur (électrocardiogramme ou ECG),		✓
Angine (douleurs thoraciques)	✓	
Perte d'appétit	✓	
Douleurs abdominales intenses accompagnées ou non de saignements		✓
Constipation	✓	
Jaunissement de la peau ou des yeux		✓
Éruptions cutanées		✓
Difficulté à bouger les membres, à marcher ou à parler, accident vasculaire cérébral		✓
Confusion		✓
Crises convulsives		✓
Incontinence urinaire ou incapacité d'uriner		✓
Faiblesse musculaire	✓	
Apparition ou aggravation de signes ou de symptômes neurologiques, tels que confusion, mode de pensée déficient, perte d'équilibre, vision trouble ou perte de vision, faiblesse ou diminution de la force dans un bras ou une jambe ou altération de la marche ou de l'élocution (ces signes ou symptômes pourraient indiquer une infection grave du cerveau, et votre médecin pourrait demander d'autres examens et mettre en place un suivi).		✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE		
Symptômes/effets	Consultez votre médecin ou votre pharmacien	
	Cas graves seulement	Tous les cas
Fréquents		

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptômes/effets	Consultez votre médecin ou votre pharmacien	
Réaction anaphylactique (allergique)		✓
Rares		
Paupières rouges et enflées (blépharite) ou kyste de la paupière (chalazion)	✓	
Très rares		
Caillots de sang dans de tout petits vaisseaux sanguins (affection appelée également microangiopathie thrombotique), associés généralement à des saignements, des bleus et des lésions rénales.		✓

Deux cas de mort subite ont été signalés au cours d'essais cliniques chez des patients traités par Bortézomib pour Injection.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de Bortézomib pour Injection, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Bortézomib pour Injection doit être tenu hors de la portée des enfants.

Bortézomib pour Injection doit être conservé entre 15 et 30 °C. Conservez le récipient dans l'emballage extérieur pour le protéger de la lumière. N'utilisez pas Bortézomib pour Injection après la date de péremption figurant sur le flacon et la boîte.

Lorsque le produit est reconstitué tel que mentionné, il peut être conservé à une température de 25°C. Le produit reconstitué doit être administré dans les 8 heures suivant sa préparation. Le produit reconstitué peut être conservé jusqu'à huit heures dans une seringue; cependant, la durée totale de stockage du médicament reconstitué ne doit pas dépasser huit heures.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste à : Programme Canada Vigilance Santé Canada Indice postal 1908C Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet® Canada à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en visitant le site web de santé Canada <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche> ou en communiquant avec le promoteur, Sandoz Canada Inc., www.sandoz.com au 1-800-361-3062

ou faites une demande écrite à l'adresse suivante :
110 rue de Lauzon
Boucherville, (QC), Canada
J4B 1E6

ou par courriel à : medinfo@sandoz.ca

Ce feuillet a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Date de révision: 15 février 2019