

(ix-AZ-oh-mib)

Nom générique : Ixazomib

Nom de marque : Ninlaro® de Takeda

Type de médicament : L'ixazomib est un traitement ciblé et est classé comme un « inhibiteur du protéasome ». (Pour plus d'informations, voir la rubrique « **Comment l'ixazomib agit-il ?** » ci-dessous)

Quelles maladies l'ixazomib permet-il de traiter ?

L'ixazomib a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) et l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour le traitement du myélome multiple récidivant/réfractaire. Il s'agit d'un inhibiteur du protéasome plus récent qui est administré par voie orale. Il a été évalué dans le cadre d'essais cliniques pour le traitement de la macroglobulinémie de Waldenström (MW). Comme la plupart des traitements utilisés pour traiter la MW (à l'exception de l'ibrutinib et du zanubrutinib), l'ixazomib n'a pas été approuvé par la FDA pour le traitement de la MW et en tant que tel, son utilisation est considérée comme « hors indications ». L'utilisation « hors indications » signifie que si un médicament a été approuvé pour une utilisation, les médecins peuvent choisir d'utiliser ce même médicament pour d'autres pathologies ou dans des associations différentes s'ils pensent que cela peut être utile. L'ixazomib est utilisé pour traiter la MW car les inhibiteurs du protéasome bortezomib (Velcade) et carfilzomib (Kyprolis) ont démontré une grande efficacité contre la MW. Cette efficacité s'accompagnait toutefois de taux élevés de neuropathie périphérique (engourdissement/fourmillement des mains et des pieds) pour le bortezomib et d'un risque accru d'événements cardiaques pour le carfilzomib. L'ixazomib est bien toléré, son efficacité est élevée et il présente quant à lui des taux plus faibles de neuropathie périphérique et d'événements cardiovasculaires.

Comment l'ixazomib agit-il ?

Selon une étude axée sur la population de la base de données United States Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare, l'inhibition du protéasome est une norme de soins pour le traitement des patients atteints de la MW, avec un taux approximatif d'utilisation en tant que traitement de première intention chez 10 à 15 % des patients atteints de la MW. De même, une vaste étude de registres européenne a rapporté un taux d'utilisation approximatif de 5 à 10 % des inhibiteurs du protéasome dans le traitement des patients atteints de la MW. Plusieurs études ont rapporté des résultats encourageants sur l'association d'inhibiteurs du protéasome et de rituximab comme traitement primaire chez les patients atteints de la MW, avec des taux de réponse globale compris entre 85 et 95 %, des taux de réponse majeure compris entre 60 et 80 %, et une survie médiane sans progression comprise entre 40 et 60 mois. Cependant, des arrêts de traitement ont été rapportés du fait de l'apparition de neuropathies périphériques avec le bortezomib et d'événements cardiaques avec le carfilzomib, en particulier chez les patients âgés de plus de 65 ans. En outre, le bortezomib est administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée et le carfilzomib par voie intraveineuse, ce qui nécessite des visites une ou deux fois par semaine dans des centres de perfusion pour la prise du traitement, alors que l'ixazomib peut être pris à domicile.

L'ixazomib cible et inhibe de manière réversible le complexe enzymatique du protéasome à l'intérieur de la cellule. Le protéasome fait partie des mécanismes cellulaires qui dégradent et éliminent les protéines inutiles ou défectueuses, à l'instar d'une poubelle. Lorsque des inhibiteurs comme l'ixazomib perturbent le protéasome, les « déchets » protéiques s'accumulent et obstruent la cellule, entraînant la mort cellulaire (apoptose). Certains types de cellules cancéreuses, comme celles de la MW, fabriquent et accumulent des protéines plus rapidement et sont donc plus sensibles à l'action des inhibiteurs du protéasome que les cellules normales.

L'ixazomib combiné à la dexaméthasone et au rituximab (protocole IDR) a été évalué dans un essai clinique de phase 2 portant sur 26 patients atteints de la MW et précédemment non traités. La mutation MYD88 L265P était exprimée chez l'ensemble des participants, et 58 % d'entre eux présentaient également une mutation CXCR4. Le taux de réponse globale était de 96 %, qui n'étaient pas affectés par le statut mutationnel de CXCR4. Le délai médian de réponse était plus long chez les patients présentant des mutations de CXCR4 (12 semaines contre 8 semaines), mais il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la survie sans progression basée sur le statut mutationnel de CXCR4. Les effets indésirables les plus fréquents étaient des symptômes gastro-intestinaux légers et des réactions liées à la perfusion du rituximab.

Le protocole IDR a également été évalué dans un essai de phase 2 portant sur 59 patients atteints de la MW récidivante/réfractaire, aux pays-Bas, en Belgique et en Grèce. La première dose de rituximab a été administrée par voie intraveineuse et les doses suivantes ont été administrées par voie sous-cutanée. Le taux de réponse globale était de 71 %. Des effets indésirables sévères se sont produits chez 16 patients ; il s'agissait principalement d'infections. Il y a eu une nouvelle apparition ou une aggravation de la neuropathie périphérique chez 16 patients (grade 1 chez 69 % ; grade 2 chez 25 %), laquelle a été réversible chez 10 d'entre eux. Dans cette étude, il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la survie sans progression basée sur le statut mutationnel de CXCR4, bien que les patients porteurs de mutations de CXCR4 avaient tendance à présenter une survie sans progression plus courte.

Cette fiche d'information est basée sur les directives du Réseau national de lutte contre le cancer aux États-Unis (National Comprehensive Cancer Network – NCCN®) et sur les recommandations thérapeutiques consensuelles les plus récentes du groupe de travail international sur la macroglobulinémie de Waldenström (International Workshop for Waldenstrom macroglobulinemia – IWWM). Le NCCN® est une alliance à but non lucratif regroupant 31 centres anti-cancer aux États-Unis. L'IWWM est un groupe de travail semestriel permettant à la communauté scientifique de la MW de collaborer et de partager ses dernières recherches. Le protocole IDR ne fait pas partie des protocoles privilégiés pour une utilisation en première intention dans les directives du NCCN® et de l'IWWM, mais il est une option alternative dans les cas de première intention. Comme c'est le cas avec d'autres inhibiteurs du protéasome, une prophylaxie pour le zona est fortement recommandée et une réduction des concentrations en IgA et IgG peut survenir.

Comment l'ixazomib est-il administré ?

L'ixazomib est administré par voie orale sous forme de gélule de 4 mg une fois par semaine pendant trois semaines sur quatre (jours 1, 8, 15 d'un cycle de 28 jours), en association avec le dexaméthasone les mêmes jours et le rituximab par voie intraveineuse le jour 1 à partir du cycle 3. Le rituximab n'est généralement pas administré pendant les cycles 1 et 2 en raison du risque de pic d'IgM. Ce protocole est administré pendant six cycles d'induction de 4 semaines suivis de six cycles d'entretien de 8 semaines, pour un total de 12 cycles.

La gélule doit être prise à jeun (une heure avant ou deux heures après un repas), et elle doit être avalée entière avec un verre d'eau. La gélule ne peut pas être écrasée, mâchée ou dissoute. L'ixazomib doit être pris le même jour de la semaine et à la même heure de la journée. Si vous avez oublié de prendre une dose ou que vous êtes sur le point de prendre une dose en retard, ne prenez cette dose que si la dose suivante est prévue dans un délai d'au moins 72 heures. En cas de vomissements, ne reprenez pas de seconde dose ; attendez de prendre la dose suivante prévue. La quantité d'ixazomib prescrite dépend de nombreux facteurs, notamment de l'état de santé général ou d'autres problèmes de santé (par exemple, problèmes rénaux ou hépatiques). Votre équipe soignante déterminera la posologie et le calendrier exacts.

La prévention du zona (herpès zoster) est assurée par des médicaments antiviraux. Des inhibiteurs de la pompe à protons ou des bloqueurs H2 pour bloquer et diminuer la production d'acides gastriques sont administrés tout au long du traitement par IDR. Le recours à la plasmaphérese avant l'administration de

rituximab est recommandé pour les patients dont le taux sérique d'IgM est de 4000 mg/dl ou plus, afin de minimiser le risque de pic d'IgM (taux très élevés d'IgM).

Quels sont les effets indésirables de l'ixazomib ?

Les effets indésirables de l'ixazomib et leur sévérité dépendent de la quantité de médicament administrée. Des doses élevées peuvent entraîner des effets indésirables plus sévères. La plupart des patients ne présentent pas tous les effets indésirables listés sur cette fiche d'information. Les effets indésirables sont souvent prévisibles en termes de survenue, de durée et de sévérité. Ils sont presque toujours réversibles et disparaissent une fois le traitement terminé. Les effets indésirables de l'ixazomib peuvent être tout à fait pris en charge. Il existe de nombreuses options pour minimiser ou prévenir les effets indésirables de l'ixazomib.

Les effets indésirables de l'ixazomib suivants sont fréquents et temporaires (ils surviennent chez plus de 30 % des patients) : faible numération globulaire (globules rouges, globules blancs) et plaquettaire, ce qui augmente le risque de transfusion sanguine, d'infection, et/ou de saignements. Les plaquettes sont au plus bas entre les jours 14 et 21 du cycle de 28 jours. La diarrhée et/ou la constipation sont également des effets indésirables fréquents.

Les effets indésirables suivants, moins fréquents (survenant chez 10 à 29 % des patients), comprennent : neuropathie périphérique (engourdissement/fourmillement de vos mains et pieds), nausées, pathologie oculaire (vision trouble, sécheresse oculaire et conjonctivite), œdème périphérique (gonflement des jambes et chevilles), vomissements, éruption cutanée et infection des voies respiratoires supérieures.

La liste ci-dessus ne contient pas l'intégralité des effets indésirables. Les effets indésirables qui sont très rares, se produisant chez moins de 10 % des patients, ne sont pas énumérés ici. Vous devez toujours prévenir votre professionnel de santé si vous présentez des symptômes inhabituels.

À quel moment devez-vous contacter un professionnel de santé ?

Contactez immédiatement votre professionnel de santé, de jour comme de nuit, si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- Fièvre de 38 °C (100,4 °F) ou plus, frissons (signes possibles d'infection)
- Saignements ou ecchymoses inhabituels
- Selles noires ou goudroneuses, ou présence de sang dans les selles
- Présence de sang dans les urines

Les symptômes suivants requièrent une attention médicale mais ne constituent pas une urgence. Contactez votre professionnel de santé dans les 24 heures si vous ressentez l'un des symptômes suivants :

- Nausées (interfèrent avec la capacité de manger, non soulagées par les médicaments prescrits)
- Vomissements (plus de 4 à 5 fois par période de 24 heures)
- Diarrhée (4 à 6 épisodes par période de 24 heures)
- Constipation non soulagée par la prise de laxatifs
- Fatigue extrême (incapacité à poursuivre les activités de soins personnels)
- Ulcérations buccales (rougeurs, gonflements et ulcères douloureux)
- Jaunissement de la peau ou des yeux
- Gonflement des pieds ou des chevilles
- Prise de poids soudaine
- Signes d'infection tels que rougeurs ou gonflements, déglutition douloureuse, expectoration de mucus ou miction douloureuse
- Incapacité de manger ou de boire pendant 24 heures ou signes de déshydratation : fatigue, soif, sécheresse buccale, urines foncées et moins abondantes ou vertiges

Prévenez toujours votre équipe soignante si vous présentez des symptômes inhabituels.

Quels sont les conseils pour les soins personnels si vous recevez un traitement par ixazomib ?

- Buvez au moins deux à trois litres de liquide toutes les 24 heures, sauf indication contraire.
- En raison du risque accru d'infection, essayez d'éviter les foules ou les personnes enrhumées et prévenez immédiatement votre équipe soignante en cas d'apparition de fièvre ou d'autres signes d'infection.
- Lavez-vous souvent les mains.
- Pour le traitement ou la prévention des ulcérations buccales, utilisez une brosse à dents à poils souples, et en cas de plaies buccales/d'inconfort, faites-vous des bains de bouche trois fois par jour avec une cuillère à café de bicarbonate de soude diluée dans 240 ml d'eau.
- Pour réduire le risque de saignement, utilisez un rasoir électrique et une brosse à dents à poils souples.
- Évitez les sports de contact ou les activités susceptibles d'entraîner des blessures.
- Pour réduire les nausées, prenez des antiémétiques selon la prescription de votre équipe soignante, et prenez des repas fréquents et en petites quantités.
- Suivez le schéma thérapeutique des antidiarrhéiques tel que prescrit par votre équipe soignante.
- En cas de diarrhée, des modifications du régime alimentaire peuvent aider à la réduire :
 - Buvez des liquides clairs en grande quantité (8 à 10 verres par jour). Exemples : Gatorade®, bouillon, Jello®, eau, etc.
 - Mangez fréquemment de petites quantités d'aliments mous, fades et pauvres en fibres. Exemples : banane, riz, nouilles, pain blanc, poulet sans peau, dinde ou poisson blanc doux.
 - Évitez les aliments tels que :
 - Les aliments gras ou frits.
 - Les légumes ou les fruits crus.
 - Les épices fortes.
 - Les pains et céréales complets, les noix et le popcorn.
 - Les aliments et les boissons qui produisent des gaz (haricots, choux, boissons gazeuses).
 - Les produits et suppléments contenant du lactose et l'alcool.
 - Limitez les aliments et les boissons contenant de la caféine et les boissons très chaudes ou très froides.
- Pour maintenir le transit intestinal en cas de constipation, votre équipe soignante peut vous prescrire un émoullient fécal pour aider à prévenir la constipation qui peut être causée par ce médicament.
- Évitez l'exposition au soleil. Utilisez une crème solaire d'indice SPF 30 (ou plus) et portez des vêtements protecteurs.
- En général, la consommation d'alcool doit être réduite au minimum ou évitée complètement. Vous devriez en parler avec votre équipe soignante.
- Reposez-vous bien.
- Ayez une alimentation équilibrée.
- Restez actif(ve) si vous le pouvez. Les exercices doux, tels qu'une promenade quotidienne, sont encouragés.
- Avant de commencer le traitement par l'ixazomib, veillez à informer votre médecin de *tous* les autres médicaments que vous prenez (y compris les médicaments sur ordonnance, les médicaments en vente libre, les vitamines, les remèdes à base de plantes, etc.). Ils pourraient être à l'origine de graves interactions médicamenteuses.
- Ne prenez pas d'aspirine ou de produits contenant de l'aspirine, sauf si votre médecin le permet.
- Ne prenez pas de millepertuis perforé pendant que vous suivez ce traitement.
- Pendant votre traitement sous ixazomib, ne recevez aucune immunisation ni vaccination sans l'approbation de votre médecin.

- Informez votre professionnel de santé si vous êtes enceinte ou si vous pourriez l'être avant de commencer ce traitement. L'ixazomib peut causer des dommages au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ; le médicament ne doit donc pas être administré à une femme enceinte ou à une femme qui a l'intention de le devenir. Si une femme tombe enceinte alors qu'elle prend de l'ixazomib, elle doit immédiatement arrêter le traitement et recevoir des conseils adéquats.
- Chez l'homme et chez la femme : Utilisez un moyen de contraception et ne concevez pas (grossesse) pendant votre traitement sous ixazomib. Les méthodes contraceptives barrières, comme le préservatif, sont recommandées pendant 90 jours après la dernière dose d'ixazomib.
- N'allaitiez pas si vous recevez de l'ixazomib.
- En cas de symptômes ou d'effets indésirables, pensez à bien prévenir votre équipe soignante. Celle-ci pourra prescrire des médicaments et/ou suggérer d'autres solutions face à ces problèmes.

Comment sont réalisés la surveillance et les tests lors du traitement par ixazomib ?

Votre équipe soignante vous examinera régulièrement pendant votre traitement sous ixazomib, afin de surveiller les effets indésirables et de vérifier votre réponse au traitement. Des analyses sanguines sont réalisées régulièrement afin de surveiller votre numération formule sanguine (NFS) ainsi que la fonction de vos autres organes, comme les reins et le foie.

Remerciements

L'IWWMF remercie les International Workshops on Waldenstrom's Macroglobulinemia (groupes de travail internationaux sur la macroglobulinémie de Waldenström – IWWM) et le National Comprehensive Cancer Network (Réseau national de lutte contre le cancer aux États-Unis – NCCN®) pour leurs publications, qui ont apporté une contribution importante aux directives thérapeutiques évoquées ici. L'IWWMF remercie également Shayna Sarosiek du Dana-Farber Cancer Institute de Boston, Massachusetts pour l'expertise médicale qu'elle a bien voulu apporter à cette publication.

La présente fiche d'information a été adaptée du site Internet de Chemocare, www.chemocare.com, financé par la Cleveland Clinic.

À propos de l'IWWMF

La Fondation internationale sur la macroglobulinémie de Waldenström (International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation, IWWMF) est une organisation à but non lucratif (statut 501(c)(3) aux États-Unis) fondée par des patients, dirigée par des bénévoles et investie d'une mission importante : favoriser « un monde sans MW » et « soutenir et informer toutes les personnes atteintes de la MW, tout en appuyant la recherche d'un traitement curatif ».

Pour obtenir de plus amples informations sur la macroglobulinémie de Waldenström, ainsi que sur les services et le support fournis par l'IWWMF et ses filiales, rendez-vous sur notre site Internet www.iwwmf.com.

L'IWWMF dépend de dons pour poursuivre sa mission et votre soutien sera le bienvenu. La Fondation possède un bureau administratif en Floride, à l'adresse suivante : 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL 34238, États-Unis. Ce bureau peut être contacté par téléphone au +1 941-927-4963, par fax au +1 941-927-4467, ou par e-mail à l'adresse info@iwwmf.com.

Les renseignements présentés ici sont fournis à titre d'information uniquement. Ils ne peuvent en aucun cas se substituer à l'avis d'un professionnel de santé. Les patients doivent utiliser les informations fournies en concertation avec et sous la supervision de leur médecin spécialiste ayant une expérience dans le traitement de la MW. Nous déconseillons aux patients d'utiliser les informations contenues ici sans en parler à leur médecin spécialiste.