

**Recommandation temporaire d'utilisation (RTU)
VELCADE 1 mg poudre pour solution injectable,
VELCADE 3,5 mg poudre pour solution injectable
dans le traitement de l'amylose AL non-IgM et de la maladie
de Randall**

**Résumé du rapport périodique N°6
Période du 02/04/2020 au 01/04/2021**

**Janssen-Cilag
1 rue Camille Desmoulins
TSA 91003
92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9**

RESUME

Velcade® (bortézomib), poudre pour solution injectable, est un inhibiteur du protéasome.

Velcade® est autorisé dans l'Union Européenne depuis avril 2004 et est commercialisé en France depuis juin 2004.

Dans le cadre de son AMM, Velcade® est indiqué :

- en monothérapie ou en association à la doxorubicine liposomale pégylée ou à la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en progression, ayant reçu au moins 1 traitement antérieur et ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.
- en association au melphalan et à la prednisone, pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple non traité au préalable, non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.
- en association à la dexaméthasone, ou à la dexaméthasone et au thalidomide, pour le traitement d'induction des patients adultes atteints de myélome multiple non traité au préalable, éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.
- en association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau non traité au préalable, pour lesquels une greffe de cellules souches hématopoïétiques est inadaptée.

La présente RTU, octroyée par l'ANSM le 02/03/2015, vise à encadrer la prescription de la spécialité Velcade® dans des indications autres que celles de l'AMM, à savoir ***“Traitement des patients adultes atteints d'une amylose AL non IgM ou d'une maladie de Randall, en association à une autre chimiothérapie.”***

La RTU a été octroyée pour une durée de 3 ans du 02/04/2015 au 01/04/2018 et a été renouvelée par décision du 5 avril 2019 avec un nouveau protocole, pour une durée de 3 ans.

POPULATION DES PATIENTS ET PRESCRIPTEURS

Du 02/04/2015 au 01/04/2021, **12 patients** au total ont été inclus dans cette RTU par 11 médecins exerçant dans 11 hôpitaux. Le premier patient a été inclus le 28/05/2015. Un patient a été inclus sur la période du 02/04/2020 au 01/04/2021.

CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ET DE LA MALADIE A L'INITIATION DU TRAITEMENT

Le diagnostic d'amylose AL non IgM a été fait chez tous les patients inclus dans la RTU. Aucun patient avec un diagnostic de syndrome de Randall n'a été inclus dans la RTU.

Cette population à prédominance féminine (66.7%) était âgée de 55 à 85 ans.

De l'avis des médecins, selon les critères de la Mayo Clinic, 6 patients avaient une maladie au stade III, 1 patient avait une maladie au stade II, et 2 patients avaient une maladie au stade I. Ce stade n'est pas connu pour trois patients.

Les dépôts amyloïdes étaient de type λ chez 5 patients, et de type κ chez 2 patients. Chez un patient les deux types étaient documentés par le médecin mais la chaîne légère impliquée semble être le type λ (selon les données disponibles et confirmation par le médecin). Le type de dépôts n'était pas documenté chez quatre patients.

Neuf patients présentaient un ou plusieurs organes atteint(s), le cœur et le rein étant les plus souvent concernés. Cette information n'a pas été transmise pour les autres patients inclus.

Les hémopathies associées étaient une MGUS chez 5 patients, et un myélome asymptomatique chez 6 autres patients.

Concernant le statut thérapeutique, 8 patients n'avaient jamais été traités avant la RTU, 2 patients présentaient une rechute, et 2 patients avaient présenté une réponse insuffisante aux traitement(s) antérieur(s).

Les médecins ont indiqué dans le formulaire d'initiation du traitement que le traitement par Velcade® serait administré :

- à la dose de 1,3 mg/m², par voie sous-cutanée, chez 11 patients,
- à la dose de 1,4 mg/m², par voie sous-cutanée, chez 1 patient,
- à un rythme hebdomadaire pour 10 patients, et bi-hebdomadaire pour 1 patient,
- avec un cycle de traitement de 28 jours chez 6 patients et de 35 jours chez 6 patients,
- en association avec la dexaméthasone et le cyclophosphamide chez 9 patients, la dexaméthasone et le melphalan chez un patient, la dexaméthasone chez un patient, et avec la cyclophosphamide seulement chez le dernier patient.

DONNEES DE SUIVI

Depuis le cinquième rapport de la RTU, aucune nouvelles données de suivi n'ont été rapportées.

PHARMACOVIGILANCE

Analyse périodique

Patients inclus dans la RTU

Du 02-Avril-2020 au 01-Avril -2021, aucun nouveau cas de pharmacovigilance ni aucun suivi n'a été reçu concernant les douze (12) patients inclus dans la RTU.

Patients non inclus dans la RTU

Pendant la période couverte par ce rapport, trois cent soixante-huit (368) cas de pharmacovigilance (870 événements indésirables) sans spécification d'inclusion dans la RTU Velcade® mais avec une indication correspondant au cadre de la RTU ont été

enregistrés, dont neuf (9) cas spontanés et trois cent cinquante-neuf (359) cas sollicités issus d'études de marché.

Parmi ces cas, trois cent quarante-deux (342) cas correspondaient à des cas d'utilisation hors-AMM sans effet indésirable associé (cas non graves). Parmi les vingt-six (26) cas restants, six (6) étaient non graves et vingt (20) étaient graves. Ces cas incluaient les événements indésirables listés ci-dessous :

- Graves : 1 Anémie, 1 Pancytopénie, 1 Thrombocytopénie, 1 Insuffisance cardiaque, 2 Inefficacités médicamenteuses, 2 Médicaments inefficaces pour un usage non approuvé, 1 Produit thérapeutique inefficace, 1 Non répondeur au traitement, 5 Amyloses, 3 Amyloses primaires, 1 Sepsis à *Escherichia*, 1 Infection à *Pseudomonas*, 1 Sepsis, 1 Paresthésie, 1 Neuropathie périphérique sensitive
- Non-graves : 1 Erythème, 1 Prurit, 1 Rash et les codages des utilisations hors AMM

Dans l'un des cas, le critère de gravité était le décès ; ce cas, déjà analysé lors du précédent rapport, concernait un patient décédé d'une septicémie à *Escherichia*, événement attendu et décrit dans le RCP de VELCADE®.

Parmi les événements indésirables rapportés, neuf (9) étaient inattendus pour le bortézomib : 1 Inflammation (grave), 1 Méléna (grave), 1 Pseudomyopie (grave), 1 Oedème de la lèvre (non grave), 3 Intolérances médicamenteuses (non grave), 1 Problème de qualité du produit (non grave) et 1 Affection aggravée (non grave).

Les événements indésirables d'Inflammation, Méléna, Pseudomyopie et Œdème de la lèvre sont inattendus, cependant ils peuvent être associés à des événements connus et décrits dans le RCP de VELCADE®. L'évènement d'Affection aggravée se référait à une rechute d'Amylose. L'Amylose est connue et décrite dans le RCP de VELCADE®. Les Intolérances médicamenteuses sont considérées comme inattendues de par le manque de description disponible sur la nature de l'intolérance, mais n'apportent pas d'information sur le profil de tolérance de VELCADE®.

Aucun des événements inattendus n'a eu d'issue fatale.

Analyse cumulative

Patients inclus dans la RTU

Du 02-AVR-2015 au 01-AVR-2021, 12 patients ont été inclus dans la RTU. Pendant cette période, 2 cas de pharmacovigilance concernant 2 de ces 12 patients ont été reçus : ces deux patients sont décédés d'une progression de leur amylose.

Les autres cas pris en compte dans les différents rapports de cette RTU correspondent aux indications amylose AL non-IgM ou maladie de Randall.

Patients non inclus dans la RTU

Au total, du 02-AVR-2015 au 01-AVR-2021, 397 cas de PV ont été rapportés (43 graves et 354 non graves). Parmi ces cas, cinq (5) ont conduit au décès des patients.

Du 02-AVR-2015 au 01-AVR-2021, 870 évènements indésirables ont été codés dans les 397 cas de pharmacovigilance rapportés sans spécification d'inclusion dans la RTU Velcade®. 786 de ces évènements correspondent aux codages des utilisations hors AMM liés à l'indication de la RTU.

Les évènements inattendus rapportés entre le 02-AVR-2015 et le 01-AVR-2021 sont les suivants : Détresse respiratoire (n=1), Hypogammaglobulinémie (n=1), Méléna (n=1), Inflammation (n=1), Œdème de la lèvre (n=1), Pseudomyopie (n=1), Intolérance médicamenteuse (n=3), Problème de qualité du produit (n=1), Méningiome (n=1), Diverticulite (n=1), Trouble amnésique (n=1), Angine de poitrine (n=1), Syndrome cardiorénal (n=1), Perforation diverticulaire (n=1), Syndrome de Mallory-Weiss (n=1), Néphrite allergique (n=1), Affection aggravée (n=2), Progression de la maladie (n=1), Fraction d'éjection diminuée (n=1) et Propeptide cérébral natriurétique N-terminal augmenté (n=1). Ces évènements ont été rapportés une fois entre le 02-AVR-2015 et le 01-AVR-2021, à l'exception des évènements Affection aggravée et Intolérance médicamenteuses qui ont été rapportés deux et trois fois respectivement, mais qui sont des termes généraux ne se référant pas nécessairement au même évènement dans chaque cas.

Hormis les 786 codages des utilisations hors AMM liés à l'indication de la RTU, les autres évènements ont tous été rapportés une, voire deux fois entre le 02-AVR-2015 et le 01-AVR-2021 ; seuls la thrombocytopénie, l'insuffisance cardiaque, l'intolérance médicamenteuse, l'amylose primaire, et l'érythème ont été rapportés 3 fois. L'amylose a été rapportée 6 fois.

A l'exception de l'intolérance médicamenteuse, ces évènements sont attendus et décrits dans le RCP de VELCADE®.

Conclusion sur la balance bénéfices/risques de Velcade® dans le cadre de la RTU

Depuis le début de la RTU, considérant le faible nombre de cas rapportés, aucune évaluation robuste du profil de tolérance de Velcade® dans le traitement de l'amylose AL non IgM n'a pu être établie.

Aucune information n'a été rapportée concernant l'utilisation de Velcade® dans le syndrome de Randall.