

**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°5
Période du 02/04/2019 au 01/04/2020**

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

05 2020

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 en 2018.

Un nouveau protocole a été validé en date du 5 avril 2019.

POPULATION DES PATIENTS ET PRESCRIPTEURS

Du 02/04/2015 au 01/04/2020, **11 patients** au total ont été inclus dans cette RTU par 10 médecins exerçant dans 10 hôpitaux. Le premier patient a été inclus le 28/05/2015.

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 (72.7%) 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 les deux derniers 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 les trois derniers patients.

Les neuf premiers 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 deux nouveaux patients inclus.

Les hémopathies associées étaient une MGUS chez 5 patients, et un myélome asymptomatique chez 4 autres patients.

Concernant le statut thérapeutique, 7 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 10 patients,
- à la dose de 1,4 mg/m², par voie sous-cutanée, chez 1 patient,
- à un rythme hebdomadaire pour 9 d'entre eux, et bi-hebdomadaire pour 1 patient,
- avec un cycle de traitement de 28 jours chez 6 patients et de 35 jours chez 5 patients,
- en association avec la dexaméthasone et le cyclophosphamide chez 9 patients, la dexaméthasone et le melphalan chez un patient, et avec la dexaméthasone seulement chez le dernier patient.

DONNEES DE SUIVI

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

PHARMACOVIGILANCE

Analyse périodique

Patients inclus dans la RTU

Du 02-AVR-2019 au 01-AVR-2020, aucun nouveau cas de pharmacovigilance ni aucun suivi n'a été reçu concernant les onze (11) patients inclus dans la RTU.

Patients non inclus dans la RTU

Pendant la période couverte par ce rapport, onze (11) cas de pharmacovigilance (44 évènements indésirables) sans spécification d'inclusion dans la RTU Velcade® mais avec une indication correspondant au cadre de la RTU ont été enregistrés.

Parmi ces cas, deux (2) cas étaient non graves et sans aucun effet indésirable rapporté, seule l'utilisation hors AMM était rapportée. Les neuf (9) cas graves incluaient les évènements indésirables listés ci-dessous :

- Graves : 2 Sepsis à Escherichia, 1 Pneumonie, 1 Pneumonie à pneumocoque, 1 Cytopénie, 1 Pancytopénie, 1 Neuropathie périphérique sensitive, 2 Myopie aiguë, 1 Pseudomyopie, 2 Insuffisances cardiaques, 1 Détresse respiratoire, 1 Méléna, 1 Nausée, 1 Vomissement et 2 Érythème.
- Non-graves : 1 Bronchite, 1 Hypogammaglobulinémie, 1 Hoquet, 1 Œdème périphérique et les codages des utilisations hors AMM.

Dans deux des cas, le critère de gravité rapporté était le décès ; les deux cas concernaient le même patient décédé d'une septicémie à Escherichia, évènement attendu et décrit dans le RCP de VELCADE®.

Parmi les évènements indésirables rapportés, cinq (5) étaient inattendus pour bortézomib : Détresse respiratoire (grave), Hypogammaglobulinémie (non-grave), Méléna (grave), Myopie aiguë (grave) et Pseudomyopie (grave).

Les évènements indésirables de Détresse respiratoire, Méléna, Myopie aiguë et Pseudomyopie sont inattendus, cependant ils peuvent être associés à des évènements connus et décrits dans le RCP de VELCADE®.

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

Analyse cumulative

Patients inclus dans la RTU

Du 02-AVR-2015 au 01-AVR-2020, 11 patients ont été inclus dans la RTU. Pendant cette période, 2 cas de pharmacovigilance concernant 2 de ces 11 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.

Au total, du 02-AVR-2015 au 01-AVR-2020, 32 cas de PV ont été rapportés (27 graves et 5 non graves). Parmi ces cas, six (6) ont conduit au décès des patients.

Patients non inclus dans la RTU

Du 02-AVR-2015 au 01-AVR-2020, 110 évènements indésirables ont été codés dans les 32 cas de pharmacovigilance rapportés sans spécification d'inclusion dans la RTU

Velcade®, 54 de ces événements correspondent aux codages des utilisations hors AMM liés à l'indication de la RTU.

Les événements inattendus rapportés entre le 02-AVR-2015 et le 01-AVR-2020 sont les suivants : Détresse respiratoire (n=1), Hypogammaglobulinémie (n=1), Méléna (n=1), Myopie aiguë (n=2), Pseudomyopie (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=1), Progression de la maladie (n=1), Fraction d'éjection diminuée (n=1) et Propeptide cérébral natriurétique N-terminal augmenté (n=1). Ces événements ont été rapportés une, voire deux fois entre le 02-AVR-2015 et le 01-AVR-2020.

Hormis les 54 codages des utilisations hors AMM liés à l'indication de la RTU, les autres événements ont tous été rapportés une, voire deux fois entre le 02-AVR-2015 et le 01-AVR-2020 ; seule l'insuffisance cardiaque a été rapportée 4 fois. L'insuffisance cardiaque est un événement attendu et décrit dans le RCP de VELCADE®.

Conclusion sur la balance bénéfique/risque 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.