

**VELCADE® 1 mg et 3,5 mg, poudre pour solution injectable**  
**RESUME DU 2<sup>ème</sup> RAPPORT ANNUEL DE LA RECOMMANDATION TEMPORAIRE**  
**D'UTILISATION (RTU)**

**Période du 05/03/2016 au 03/03/2017**

## **INTRODUCTION**

Velcade® 1 mg et 3,5 mg, poudre pour solution injectable est un inhibiteur du protéasome ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'Union Européenne depuis avril 2004.

Dans le cadre de son AMM, Velcade® est autorisé pour le traitement du myélome multiple (en première ligne de traitement ou en cas de progression de la maladie) et le traitement du lymphome à cellules du manteau non traité au préalable chez les patients pour lesquels une greffe de cellules souches hématopoïétiques est inadaptée.

Le 02 mars 2015, l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé (ANSM) a accordé une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) afin d'encadrer la prescription de 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** ».

Le résumé du deuxième rapport annuel de suivi de la RTU décrit les données collectées entre le 05 mars 2016 et le 03 mars 2017. Il est à noter que très peu de données ont été collectées puisque aucun nouveau patient n'a été inclus dans la RTU durant cette période.

## **POPULATION DE PATIENTS TRAITES DANS LE CADRE DE LA RTU**

Entre le 05 mars 2016 et le 03 mars 2017, aucun nouveau patient n'a été inclus dans la RTU.

### **Caractéristiques des patients et de leur maladie au moment de l'initiation du traitement par Velcade®**

Tous les patients inclus dans la RTU étaient atteints d'une amylose AL non-IgM. Aucun patient n'était atteint de la maladie de Randall.

La majorité des patients (85,7%) était des femmes. L'âge des patients allait de 61 ans à 85 ans.

D'après l'évaluation des médecins, cinq patients avaient une maladie de stade III, un patient avait une maladie de stade II et un patient avait une maladie de stade I selon les critères de la Mayo Clinic.

Les dépôts de type amyloïdes étaient de type  $\lambda$  chez quatre patients, de type  $\kappa$  chez deux patients et n'ont pas été documentés chez un patient.

Tous les patients avaient un ou plusieurs organes présentant des dépôts. Le cœur et les reins étaient les atteintes cliniques le plus fréquemment rapportées.

Quatre patients présentaient une amylose associée à une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) et les trois autres patients présentaient une amylose associée à un myélome asymptomatique.

Trois des patients inclus dans la RTU n'avaient jamais été traités auparavant, deux des patients étaient en rechute et deux autres patients avaient présenté une réponse insuffisante au(x) traitement(s) antérieur(s).

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

- à la dose de 1,3 mg/m<sup>2</sup> par voie sous-cutanée chez tous les patients
- au cours d'un cycle de traitement de 28 jours pour quatre patients et de 35 jours pour trois patients,
- une fois par semaine chez six patients et deux fois par semaine chez un patient,
- en association à la dexaméthasone et au cyclophosphamide chez six patients et en association au melphalan et à la dexaméthasone chez un patient.

### **Suivi des patients dans le cadre de la RTU**

Dans le premier rapport, les données de suivi n'étaient disponibles que pour un patient qui s'était présenté à deux visites de suivi.

Dans le présent rapport, des données de suivi complémentaires sont disponibles pour deux patients seulement : fiche d'arrêt de traitement précisant le décès pour un patient; première visite de suivi pour un autre patient.

D'après les données collectées, Velcade® a été prescrit chez ce patient en association au cyclophosphamide pendant les deux premiers cycles de traitement. Dans la seconde fiche de suivi correspondant au suivi après le deuxième cycle de traitement, le médecin a indiqué qu'il renouvelait sa prescription par Velcade® pour le troisième cycle de traitement en conservant le même schéma posologique.

Aucune modification de dose de Velcade® ni d'arrêt temporaire n'a été signalé au laboratoire pour ce patient lors des deux premiers cycles de traitement.

Les paramètres biologiques de ce patient ont été rapportés au laboratoire après le deuxième cycle de traitement uniquement : une diminution de 81,1% du pic monoclonal, une augmentation du taux de NT-proBNP ainsi qu'une diminution significative du taux de hs-troponine T ont été observées. Aucune modification des paramètres de la fonction rénale n'a été observée.

A la fin du deuxième cycle de traitement, le médecin a évalué que son patient présentait une réponse hématologique partielle et une réponse cardiaque (malgré l'augmentation du taux de NT-proBNP).

### **Arrêt définitif de traitement**

Trois arrêts définitifs de traitement ont été rapportés au laboratoire. Le traitement par Velcade® a été arrêté pour les raisons suivantes :

- décès lié à une progression de la maladie après 3 cycles de traitement,
- réponse rénale jugée insuffisante après 3 cycles de traitement,
- décès lié à une progression de la maladie après 5 cycles de traitement.

## **DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE**

Entre le 01/03/2016 et le 28/02/2017, cinq (5) cas de pharmacovigilance tous considérés comme graves ont été notifiés au laboratoire pour lesquels Velcade® était indiqué dans le traitement d'une amylose AL non IgM.

Sur le total des cinq (5) cas, le laboratoire a identifié un (1) cas qui concernait un patient inclus dans le cadre de la RTU. Il s'agit d'un cas de progression d'amylose ayant entraîné le décès du patient.

Les quatre (4) autres cas font référence à des patients traités par Velcade® pour une amylose AL non IgM sans précision par rapport à l'inclusion dans le cadre de la RTU.

Ces cas ont tous été considérés comme graves par le laboratoire et sont associés à treize (13) évènements dont cinq (5) graves.

Les cas sont décrits de façon détaillée dans le rapport. Ci-dessous, une brève présentation :

- Un (1) cas d'insuffisance rénale aigue probablement par nécrose tubulaire chez un patient de 44 ans. La chimiothérapie a été interrompue et le patient est en cours de guérison.
- Un (1) cas de surdité brusque unilatéral survenue le lendemain du début de traitement par Velcade® chez un patient de 70 ans ayant des antécédents de surdité légère. Velcade® a été arrêté et le patient n'est pas guéri en date de la dernière information reçue.
- Un (1) cas d'angor à l'effort associé à une augmentation des NT-proBNP chez un patient de 54 ans. Velcade® a été arrêté et le patient n'est pas guéri en date de la dernière information reçue. Une possible atteinte cardiaque de l'amylose a été évoquée.
- Un (1) cas de d'accident vasculaire cérébral ischémique survenue trois jours après le début de traitement par Velcade® chez une femme de 67 ans. Guérison de la patiente, quelques jours après un traitement par thrombectomie. Velcade® n'a pas été repris.

Au cours de cette période, 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 faite.

Aucune information n'a été rapportée à Janssen France avec Velcade® dans le traitement de la maladie de Randall.