

**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°4
Période du 02/04/2018 au 01/04/2019**

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

30 Avril 2019

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 01/04/2019, **9 patients** au total ont été inclus dans cette RTU par 8 médecins exerçant dans 8 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 (77.8%) était âgée de 61 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.

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 le dernier patient.

Tous les patients présentaient un ou plusieurs organes atteint(s), le cœur et le rein étant les plus souvent concernés.

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

Concernant le statut thérapeutique, 5 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 tous les patients,
- à un rythme hebdomadaire pour 8 d'entre eux, et bi-hebdomadaire pour le dernier patient,
- avec un cycle de traitement de 28 jours chez 4 patients et de 35 jours chez 5 patients,
- en association avec la dexaméthasone et le cyclophosphamide chez 7 patients, la dexaméthasone et le melphalan chez un patient, et avec la dexaméthasone seulement chez le dernier patient.

DONNEES DE SUIVI

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

PHARMACOVIGILANCE

Analyse périodique

Du 02-AVR-2018 au 01-AVR-2019, aucun nouveau cas de pharmacovigilance ni aucun suivi n'a été reçu concernant les neuf (9) patients inclus dans la RTU.

Pendant la période couverte par ce rapport, neuf (9) cas de pharmacovigilance sans spécification d'inclusion dans la RTU Velcade® mais avec une indication correspondant au cadre de la RTU ont été enregistrés. Pour un (1) de ces cas l'évènement était survenu avant le début de la RTU, il n'a donc pas été pris en compte dans ce rapport.

Parmi les huit (8) cas retenus, trois (3) cas étaient non graves et sans aucun effet indésirable rapporté, seule l'utilisation hors AMM était rapportée. Les cinq (5) cas

graves incluait les évènements (effets indésirables et Usage Hors AMM) listés ci-dessous :

- Graves : 1 pneumonie à pneumocoque, 1 thrombocytopénie, 1 détresse respiratoire, 1 colite ischémique, 1 nausée, 1 vomissement, 1 érythème, 1 insuffisance rénale aiguë, 1 néphrite allergique ;
- Non-graves : 1 hoquet, 1 bronchite et les codages des utilisations hors AMM.

Parmi les événements (effets indésirables et Usage Hors AMM) rapportés, seulement deux étaient inattendus pour bortézomib : hoquet (non grave) et néphrite allergique (médicalement significative).

Aucun des cas rapportés n'a eu une issue fatale.

Analyse cumulative

Du 02-AVR-2015 au 01-AVR-2019, 9 patients ont été inclus dans la RTU. Pendant cette période, 2 cas de pharmacovigilance concernant 2 de ces 9 patients ont été reçus : ces deux patients sont décédés d'une progression de leur amylose.

Les autres cas ont été pris en compte dans les rapports de cette RTU car l'indication des cas était l'amylose AL non-IgM ou maladie de Randall.

Au total, du 02-AVR-2015 au 01-AVR-2019, vingt-trois (23) cas de PV ont été rapportés incluant 72 évènements (effets indésirables et Usage Hors AMM). Globalement le 50 % des évènements (effets indésirables et Usage Hors AMM) rapportés étaient non graves et 50 % graves.

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 faite.

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