

# RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)

PROCOLE DE SUIVI DES PATIENTS traités par  
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**

**Avril 2019 – Version 3**

<p><b>Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)</b></p> <p>143-147 Bv Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>Tél : +33 (0)1 55 87 30 00 e-mail : <a href="mailto:rtu@ansm.sante.fr">rtu@ansm.sante.fr</a></p>	<p><b>Janssen-Cilag</b> 1 rue Camille Desmoulins TSA 91003 92 787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9</p> <p>Tél (N°Vert): 0 800 25 50 75 Tél DROM-COM (+ étranger) : 00 33 (0)1 55 00 40 03</p>
---	--

La Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) est une procédure dérogatoire exceptionnelle qui permet de sécuriser une prescription d'un médicament non conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM), afin de répondre à un besoin thérapeutique, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament est présumé favorable par l'ANSM (cf annexe VII : Dispositions législatives et réglementaires de la RTU).

## 1. VELCADE®

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

Il 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 dans le myélome multiple et le lymphome à cellules du manteau . Pour plus de précisions sur les indications, consulter la base de données publique du médicament <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.

Dans ce cadre, Velcade® est soumis en France à prescription hospitalière. Sa prescription est réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Son utilisation nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

Velcade® est disponible en France sous forme de deux dosages : Velcade® 1 mg et Velcade® 3,5 mg dont les modalités d'administration et de reconstitution différents (cf Mode d'administration ).

Compte-tenu du risque d'erreur médicamenteuse lié à la co-existence de ces deux voies d'administration, Velcade® fait l'objet d'un plan de minimisation des risques auprès des pharmaciens, infirmier/ières et médecins prescripteurs (cf. Annexe VI).

Ce plan de minimisation des risques comprend les éléments suivants :

- le Résumé des Caractéristiques du Produit (cf. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>)
- la brochure de reconstitution, dosage et administration
- un poster de reconstitution
- une réglette de calcul de dose

Ce plan de minimisation des risques ainsi que ses mises à jour sont mis à disposition des professionnels de santé concernés par le laboratoire, pendant toute la durée de la RTU.

## 2. VELCADE DANS LE TRAITEMENT DE L'AMYLOSE AL NON IgM OU D'UNE MALADIE DE RANDALL

L'ANSM a élaboré en concertation avec le laboratoire concerné une RTU visant à sécuriser, via la mise en place d'un suivi, l'utilisation de Velcade pour le traitement de patients atteints d'une amylose AL non IgM ou d'une maladie de Randall, en association à une autre chimiothérapie. En effet, dans cette population non couverte par l'AMM et pour laquelle il existe un besoin thérapeutique, les données disponibles à ce jour sont en faveur d'une présomption d'efficacité du bortézomib (cf. argumentaire, Annexe III).

Il est impératif que le médecin prescrivait du bortézomib dans le cadre de cette RTU:

- prenne connaissance du résumé des caractéristiques du produit (RCP) annexé à l'AMM (cf. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>)
- respecte les modalités pratiques de suivi des patients traités dans le cadre de la RTU prévues à l'Annexe I,
- s'engage à lire et à remettre au patient avant toute prescription dans le cadre de cette RTU la note d'information en Annexe IV.

### **Indication de la RTU :**

Traitement des patients adultes atteints d'une amylose AL non IgM ou d'une maladie de Randall, en association à une autre chimiothérapie<sup>1</sup>

### **Posologie :**

La posologie recommandée de Velcade® est de 1,3 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle à administrer par voie intraveineuse ou par voie sous-cutanée les jours 1, 8, 15 et 22 d'un cycle de traitement de 28 à 35 jours.

Vous pouvez contacter le centre de référence de l'amylose AL et des autres maladies de dépôts d'immunoglobulines monoclonales - CHU de Limoges (Téléphone : 05 55 05 86 37) pour discuter du protocole de traitement le plus adapté pour votre patient.

### **Mode d'administration :**

Velcade® 1 mg poudre pour solution injectable est réservé à l'administration **intraveineuse uniquement**.

Velcade® 3,5 mg poudre pour solution injectable est disponible pour une administration **intraveineuse ou sous-cutanée**.

**Velcade® ne doit pas être administré par d'autres voies. L'administration intrathécale a provoqué des décès.**

**Le plan de minimisation des risques mis en place dans le cadre de l'AMM européenne pour réduire le risque d'erreurs médicamenteuses lié à la co-existence des deux voies d'administration de Velcade® doit également être suivi par les professionnels de santé dans le cadre de la RTU (cf. Annexe VI).**

### **Conditions de prescription et de délivrance**

Dans le cadre de cette RTU, Velcade® est soumis à prescription hospitalière. Sa prescription est réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. Son utilisation nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

---

<sup>1</sup> Les référentiels de traitement préconisés sont disponibles auprès du centre de référence de l'amylose AL et des autres maladies de dépôts d'immunoglobulines monoclonales - CHU de Limoges (Téléphone : 05 55 05 86 37)

## **ANNEXES**

**Annexe I** : Modalités de suivi des patients traités et de recueil des données

**Annexe II** : Fiche d'initiation du traitement destiné au prescripteur et au pharmacien

**Annexe III** : Argumentaire

**Annexe IV** : Note d'information à l'attention des patients

**Annexe V** : Rappel sur les modalités de déclaration des effets indésirables

**Annexe VI** : **Documents de minimisation des risques relatifs à la reconstitution, au dosage et à l'administration de Velcade :**

- **Brochure de reconstitution, dosage et administration**
- **Poster de reconstitution**

**Réglette de calcul de dose**

**Annexe VII** : Dispositions législatives et réglementaires relatives à la RTU

## ANNEXE I

### MODALITES PRATIQUES DE SUIVI DES PATIENTS TRAITES DANS LE CADRE DE LA RTU

Le médecin prescripteur doit compléter la fiche d'initiation (cf Annexe II). En effet, la saisie des données des patients est indispensable afin d'améliorer les connaissances relatives au traitement dans l'indication de la RTU et de garantir au mieux la sécurité des patients traités.

**Préambule : les patients qui auraient débuté le traitement par Velcade® pour l'indication visée par la RTU avant son entrée en vigueur, doivent également être suivis dans le cadre de la RTU.**

#### Visite d'initiation

Si le patient répond aux critères de prescription de Velcade® lors de cette visite, le médecin prescripteur :

- vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement (se référer au RCP de l'AMM : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>) ;
- informe le patient (ou son représentant légal ou la personne de confiance) de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament, des conditions de prise en charge par l'assurance maladie et s'assure de la bonne compréhension de ces informations ;
- remet au patient (ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désignée) la note d'information destinée au patient (cf. Annexe IV)
- informe, si possible, le médecin traitant du patient ;
- porte sur l'ordonnance la mention « Prescription sous RTU » ;
- motive sa prescription dans le dossier médical du patient.

#### Visites de suivi

Au cours de chacune des visites de suivi, le prescripteur :

- recherche l'apparition d'une éventuelle contre-indication à la poursuite du traitement (se référer au RCP) ;
- évalue le patient afin d'envisager la poursuite du traitement ;

En cas de survenue d'un effet indésirable ou d'une grossesse, le prescripteur le déclare dès que possible directement sur le site [signalement-sante.gouv.fr](http://signalement-sante.gouv.fr) ou à l'aide du formulaire de déclaration d'effet indésirable disponible sur le site de l'ANSM [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) (rubrique Déclarer un effet indésirable), (cf. modalités de déclaration d'effet indésirable en Annexe V), en mentionnant que le patient est traité dans le cadre de la RTU.

En cas d'arrêt de traitement lié à la survenue d'un effet indésirable, une déclaration d'effet indésirable est également remplie par le prescripteur.

### MODALITES DE RECUEIL ET EXPLOITATION DES DONNEES

Le médecin prescripteur complète la fiche d'initiation (voir Annexe II) qui seront adressées électroniquement à l'adresse : [RA-JNJFR-RTUVELCADE@its.jnj.com](mailto:RA-JNJFR-RTUVELCADE@its.jnj.com).

Les données recueillies seront analysées par le laboratoire pendant toute la durée de la RTU. Ces données feront l'objet de rapports périodiques annuels rédigés par le laboratoire et transmis à l'ANSM et au CRPV de Lyon en charge du suivi de la RTU. Le résumé de ces rapports validé par l'ANSM sera diffusé sur son site Internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

Les modalités de recueil et de traitement des données à caractère personnel dans le cadre de la présente RTU répondent aux conditions fixées par l'autorisation unique AU-041 de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) augmentées des obligations liées au Règlement Général sur la Protection des Données (dit RGPD) et à la Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, dite loi « Informatique et Libertés » :

Le responsable du traitement des données personnelles est le laboratoire Janssen-Cilag.

Tout patient peut exercer ses droits d'accès et de rectification par l'intermédiaire de son médecin prescripteur auprès du Service du Délégué à la Protection des Données (DPO) du laboratoire Janssen-Cilag par voie électronique à l'adresse suivante : [emeaprivacy@its.jnj.com](mailto:emeaprivacy@its.jnj.com) ou par courrier à l'adresse suivante : Janssen Cilag - RTU Velcade, 1 rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 Issy Les Moulineaux Cedex 9.

Si le patient exerce son droit d'opposition au traitement de ses données personnelles, notamment l'hébergement par un tiers de ses données la prescription ne s'inscrit pas dans le cadre de la RTU mais sous la responsabilité unique du médecin.

## **Annexe II**

**Fiche d'initiation du traitement destinée au prescripteur et au pharmacien**

***A remplir par le médecin prescripteur et le pharmacien hospitalier***

**Recommandation Temporaire d'Utilisation  
Velcade, poudre pour solution injectable**

**Fiche d'initiation de traitement**

Date de la visite : \_\_/\_\_/\_\_\_\_.

Code patient : |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|

**DONNEES DEMOGRAPHIQUES**

Sexe :  M  F

Age du patient : |\_\_|\_\_|\_\_| ans

**PATHOLOGIE**

Amylose AL non IgM

Maladie de Randall

Autre ; Préciser : \_\_\_\_\_

Statut thérapeutique du patient :  Jamais traité  Rechute  Réponse insuffisante au(x) traitement(s) antérieur(s)

Hémopathie associée :

MGUS

Myélome asymptomatique

Myélome symptomatique

Absence de myélome

**TRAITEMENT par Velcade, poudre pour solution injectable**

- traitement débuté :  dans le cadre de la RTU  avant la mise en place de la RTU

Posologie de Velcade prescrite à l'initiation du traitement : Dose : ..... mg/m<sup>2</sup>

Schéma d'administration :  Hebdomadaire  Bi-hebdomadaire

Durée du cycle de traitement :  28 jours  35 jours  Autre, précisez : ..... jours

Voie d'administration :  Sous-cutanée  Intraveineuse

Traitements associés pour la prise en charge de l'indication de la RTU :

Dexaméthasone

Melphalan

Cyclophosphamide

Autre : \_\_\_\_\_

**Nom du médecin prescripteur :**

**Hôpital :**

**Spécialité :**

**Tél :**

**Fax :**

**Signature et Date :**

*Les informations recueillies seront traitées par Janssen Cilag pour permettre l'analyse du suivi des patients dans le cadre de la RTU. Ces données sont destinées au personnel habilité de Janssen Cilag, à l'ANSM et aux centres régionaux de pharmacovigilance. Tout patient peut exercer ses droits d'accès et de rectification par l'intermédiaire de son médecin prescripteur auprès du Service du Délégué à la Protection des Données (DPO) du laboratoire Janssen-Cilag par voie électronique à l'adresse suivante : [emeaprivacy@its.inj.com](mailto:emeaprivacy@its.inj.com) ou par courrier à l'adresse suivante : Janssen Cilag - RTU Velcade, 1 rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 Issy Les Moulineaux Cedex 9.*

## ANNEXE III

### ARGUMENTAIRE POUR L'UTILISATION DE VELCADE® DANS L'AMYLOSE AL NON IGM OU LA MALADIE DE RANDALL, DANS LE CADRE DE LA RTU

#### 1) L'amylose AL

L'amylose AL : est liée aux dépôts dans différents organes de chaînes légères (isotope lambda le plus souvent) monoclonales d'immunoglobulines, sous forme de fibrilles. Ces dépôts interfèrent avec la fonction de ces organes et aboutissent plus ou moins rapidement à des dysfonctionnements sévères.

La présentation clinique est protéiforme, à cause du grand nombre de tissus ou d'organes qui peuvent être touchés. Les symptômes les plus fréquents sont l'asthénie et la dyspnée, qui sont peu spécifiques et peuvent expliquer un retard de diagnostic.

Les manifestations rénales, les plus fréquentes, affectent les deux tiers des patients. Elles sont caractérisées par une protéinurie massive, avec syndrome néphrotique et insuffisance rénale chez la moitié des patients. L'atteinte cardiaque, présente au moment du diagnostic chez plus de 50% des patients (conduisant à une cardiopathie restrictive) est la complication la plus grave, facteur majeur du pronostic.

Le pronostic est directement fonction de la gravité de l'atteinte cardiaque; en l'absence de traitement efficace la médiane de survie est inférieure à 6 mois pour les patients avec une atteinte cardiaque symptomatique.

Les seuls traitements actuellement validés sont basés sur une chimiothérapie proche de celle du myélome, associant un agent alkylant (melphalan) avec la dexaméthasone à forte dose. Cette association a prouvé son efficacité chez deux tiers des patients et est considéré actuellement comme le traitement de référence. De nouveaux agents utilisés dans le traitement du myélome multiple sont à l'étude et semblent augmenter les taux de réponses hématologiques.

Des mesures symptomatiques et des soins de support sont nécessaires chez les patients atteints d'insuffisance d'organe.

Dans les pays occidentaux, l'incidence de l'amylose AL<sup>2</sup> est estimée à 9 cas/millions d'habitants et par an alors que celle de la maladie de Randall est mal connue et plus faible.

---

<sup>2</sup> *Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. RA Kyle, A Linos, CM Beard, RP Linke, MA Gertz, WM O'Fallon and LT Kurland. Blood, Vol79, No 7 (April 1), 1992: pp 1817-1822*

Auteur, année	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation Résultats
<b>Landsburg (2010)</b>  <b>Abstract</b>	<b>Rétrospective, Comparative :</b> <b>N = 23</b> patients déjà traités par une ligne de traitement <u>Atteinte cardiaque :</u> . Velcade : 54% . Revlimid : 60% <u>Atteinte de plusieurs organes :</u> . Velcade : 69% . Revlimid : 70% <u>Age moyen :</u> . Velcade : 58 ans . Revlimide : 57.5 ans	Bortezomib : 1-1.6 mg/m <sup>2</sup> à J1, J4, J8, J11 si cycle de 21j ou à J1, J8, J15, J22 si cycle de 35 j : n = 13 Lenalidomide : 10-25 mg/j à J1-21 si cycle de 28j : n = 10 + dexaméthasone (70%) et melphalan (20%)		<u>Réponse hématologique</u> bortezomib versus lenalidomide : 54% versus 40% RC : 15% versus 10% <u>Réponse des organes</u> : 38% versus 20% <u>Effets indésirables</u> : bortezomib > lenalidomide 77% versus 40% <u>Arrêt des médicaments dus aux effets indésirables</u> : 54% versus 40% Bortezomib : neuropathies (54%) Lenalidomide : neuropathies (20%) et cytopénies (20%) <u>Taux de survie à 1 an :</u> Bortezomib : 74% Lenalidomide : 80%
<b>Reece (2011)</b>	<b>Ouverte, prospective :</b> <b>N = 70 patients</b> dont 96% ont déjà reçu du melphalan et 57% du melphalan + transplantation de cellules souches Organes atteints : ≥ 3 organes : 44% (73% rein et 56% cœur)  Essai de phase II	Bortézomib : 1.6 mg/m <sup>2</sup> 1x/sem ( <b>D1</b> ) : n=18 Ou Bortézomib : 1.3 mg/m <sup>2</sup> 2x/sem ( <b>D2</b> ) : n=34		<u>Réponse hématologique :</u> - <b>D1</b> : 68.8% RC1 : 37.5% Délai de réponse : 2.1 mois Durée de réponse ≥ 1 an : 78.8% PFS à 1 an : 72.2% OS :93.8% - <b>D2</b> : 66.7% RC2 : 24.2% Délai de réponse : 0.7 mois Durée de réponse ≥ 1 an : 75.5% PFS à 1 an : 74.6% OS :84% <u>Réponse des organes :</u> Rein : 29% Cœur : 13% <u>Effets indésirables :</u> Toxicité de grade ≥ 3 D2 vs D1 : 79% vs 50% Arrêt du traitement : 38% vs 28% Réduction des doses :53% vs 22%
<b>Landau (2011)</b>	<b>Ouverte, prospective :</b> <b>N = 34</b> patients avec une atteinte ≤ 2 organes en 1 <sup>ère</sup> intention après une transplantation de cellules souches + melphalan	2 cycles de 21 jours de Bortezomib 1.3 mg/m <sup>2</sup> J1, J4, J8 et J11 + dexaméthasone 20 mg à J1-2, J4-5, J8-9  Puis 4 cycles de 35 jours de Bortezomib : 1.3 mg/m <sup>2</sup> à J1, J8, J15 et J22 + dexaméthasone : 20 mg à J1-2, J8-9, J15-16, J22-23		<u>A M2-3 post-transplantation de cellules souches :</u> N = 29 (19 patients ont reçu une médiane de 6 cycles) - OR : 59% - RC : 28%  <u>Effets indésirables :</u> thrombocytopénie (41%), neuropathie de grade ≥ 2 (n = 6/19, 32%), neuropathie de grade 3 (n = 1/19, 5%)  <u>A M12 post-transplantation :</u> N = 21 - OR : 95% - RC : 67%

				<p>- Amélioration d'au moins 1 organe : 60%</p> <p><u>A M 24 post-transplantation</u> : N = 17</p> <p>- OR : 82%</p> <p>- RC : 53%</p> <p>- Réponse des organes : 88%</p> <p>↑ BNP : ↓ OS (HR : 1.2 (IC 95% [1.1-1.4], p = 0.001)</p> <p>↑ troponine-I : ↓ OS (HR : 4.2 (IC95%[1.9-9.6], p = 0.001)</p> <p>A M24 : survie globale des patients avec atteinte cardiaque vs sans atteinte cardiaque: <b>≠S</b></p> <p>OS : 49% vs 100% (<b>p = 0.001</b>)</p>
<b>Dubrey (2011)</b>	<p><b>Ouverte, prospective :</b></p> <p><b>N = 31</b></p> <p>patients en rechute</p> <p>(Etude de phase I-dose escalade)</p>	<p>7 doses de bortezomib : 0.7-1-1.3-1.6 mg/m<sup>2</sup> 1x/sem</p> <p>Ou</p> <p>0.7-1-1.3 mg/m<sup>2</sup> 2x/sem</p> <p>pdt 210 j (médiane)</p>	11.3 mois	<p><u>Efficacité :</u></p> <p>Réponse hématologique : n = 14/31 (45%)</p> <p>RC : n = 7/31 (23%)</p> <p>Délai de réponse médian : 1.2 mois</p> <p>Durée de la réponse : non atteinte ; 83% des répondeurs maintiennent leur réponse pdt une durée &gt; 1 an</p> <p><u>Tolérance :</u></p> <p>Vertiges (29%)</p> <p>≥ 10% de réduction de la fraction ventriculaire gauche : n = 7/31 (23%)</p> <p>Œdèmes périphériques : 23%</p> <p>Dyspnée : 23%</p> <p>Hypotension orthostatique : 13%</p> <p>Hypotension : 10%</p> <p>Insuffisance cardiaque congestive grade 3 : n = 2</p>
<b>Kastritis (2007)</b>	<p><b>Ouverte, prospective :</b></p> <p><b>N = 18</b></p> <p>patients en 1<sup>ère</sup> ligne ne pouvant pas recevoir de greffe de cellules souches ou de fortes doses de melphalan IV ou patients en rechute (n = 7) après avoir reçu d'autres traitements (melphalan IV forte doses, melphalan per os + fortes doses dex, melphalan IV + forte dose dex, VAD, Tacydex)</p> <p>≥ 2 organes atteints : n = 11(61%)</p> <p>. atteinte rénale : n = 14</p> <p>. atteinte cardiaque : n = 15</p>	<p>Bortézomib : 1.3 mg/m<sup>2</sup> à J1, J4, J8 et J11</p> <p>+ dexaméthasone : 40 mg à J1-4 tous les 21 jours</p> <p>Maximum 6 cycles</p>	9.5 -11.2 mois	<p><u>Réponse hématologique : 94%</u></p> <p>RC : 44% (dont les patients réfractaires aux autres traitements)</p> <p>Délai de réponse médian : 0.9 mois</p> <p><u>Réponse au niveau des organes :</u></p> <p>. n = 5 (28%) ont au moins une réponse sur l'un des organes atteints</p> <p>. Délai de réponse médian : 4 mois</p> <p><u>Survie globale médiane (OS) :</u> n = 14/18 (78%), OS non atteint chez des patients encore en vie après 3.5 à 21 mois après le début du traitement</p> <p><u>Effets indésirables</u></p> <p>Neurotoxicité, fatigue, œdèmes périphériques, constipation, hypotension orthostatique</p> <p>Arrêt du traitement: n = 11/18 (61%)</p>

<b>Zhai (2010)</b>	<b>Ouverte, prospective :</b> <b>N = 11</b> patients dont 4 en progression ou en rechute et 7 nouveaux - ≥ 2 organes atteints : n = 10	Bortézomib + dexaméthasone  3 cycles en moyenne	6 mois	<u>Réponse au moins d'un organe</u> : n = 6/8 (75%) Délai médian de réponse : 2 mois  Décès : n = 2 Progression : n = 3  <u>Effets indésirables</u> : diarrhées, thrombocytopénies, neuropathies périphériques, fatigue, herpès  Doses diminuées : n = 7/11 Arrêt du traitement : n = 2 Patients non évalués : n = 3
<b>Palladini (2011)</b>	<b>Ouverte, prospective :</b> <b>N = 10</b> dont 4 patients réfractaires au rituximab, cyclophosphamide et dexaméthasone	Bortézomib : 1.3 mg/m <sup>2</sup> à J1, J4, J8 et J11 + dexaméthasone : 20 mg à J1, J4, J8 et J11 + rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> à J11 Maximum 8 cycles	13 mois	<u>Réponse hématologique</u> : n = 7/9(78%) 9 patients ont reçu au moins de cycles de traitement 3/4 patients réfractaires ont répondu à l'association RBDex Maintien des réponses pdt 11 mois <u>Décès</u> : 1/9 (insuff cardiaque, non répondeur) <u>Effets indésirables</u> (grade ≥ 3) ayant entraîné l'arrêt du traitement chez 3 patients (33%) : pneumonie, neuropathie, œdèmes et hypotension
<b>Sanchorawala (2011)</b>	<b>Ouverte, prospective :</b> <b>N = 10</b> dont 2 patients ayant déjà reçu un traitement  <u>Age médian</u> : 65 ans	Bortézomib : 1 mg/m <sup>2</sup> J6 et J3 prétransplantation de cellules souches et à J1 et J4 post-transplantation + melphalan IV : 140 -200 mg/m <sup>2</sup> à J2 et J1 prétransplantation de cellules souches	29mois	<u>Réponse hématologique</u> : n = 8/9 (89%) et (ITT : n = 8/10 (80%)) RC : n = 6 (67%)  <u>A M12</u> : Réponse des organes : n = 7/9 (78%)  A M23 : pas de rechute A M29 : pas de décès
<b>Coriu (2011)</b>	<b>Ouverte, prospective :</b> <b>N = 8</b> patients dont 5 en rechute	Bortézomib : 0.7-1.3 mg/m <sup>2</sup> à J1, J4, J8, J11 + dexaméthasone : 20 mg IV à J1-4 tous les 21 j Médiane : 3.5 cycles	8 mois	<u>Réponse hématologique</u> RC : n = 3/8 (37.5%) RP : n = 3/8 (37.5%) <u>Réponse d'au moins 1 organe</u> : n = 5/8 (62.5%) Délai de réponse hématologique : 1.5 mois Délai de réponse des organes : 4 mois <u>Effets indésirables</u> : neurologiques (grade 3) : n = 3/8 (37.5%) ce qui a entraîné l'arrêt du bortézomib
<b>Kastritis (2010)</b>	<b>Rétrospective :</b> <b>N = 94</b> patients en 1 <sup>ère</sup> intention (19%) ou ayant déjà été traités par au moins deux lignes de traitement (81%) ou réfractaires (69%)  La plupart des patients ont une atteinte cardiaque	Bortézomib : + dexaméthasone - 1 <sup>ère</sup> ligne : 19% (n = 18) - 2 <sup>ème</sup> ligne : 81% (n = 76) - Chez des patients réfractaires : 69% (n = 65)		<u>Réponse hématologique</u> : 71% Délai de réponse médian : 52 jours RC : 25% Patients ayant déjà reçu un traitement : RC : 47% Taux de réponse meilleurs si : - âge < 65 ans (p = 0.043) - administration 2x/ sem (p = 0.041)  <u>Réponse au niveau cardiaque</u> : 29%

				<p>Après un suivi médian de 12 mois :</p> <p>Progression de l'amylose au niveau des organes : 27%</p> <p>Progression de l'amylose au niveau hématologique : 29%</p> <p>Survie médiane : non atteinte</p> <p>Taux de survie à 1 an : 76%</p> <p><u>Effets indésirables :</u> Neuropathies, hypotension orthostatique, oedèmes périphériques, constipation et diarrhées</p>
<b>Venner (2012)</b>	<p><b>Rétrospective</b> <b>N = 43</b> patients dont 20 patients en 1<sup>ère</sup> intention ou au cours des rechutes . atteinte cardiaque : 74% . atteinte cardiaque de stade III (Mayo) : 46%</p>	<p>Cyclophosphamide : 350 mg/m<sup>2</sup> per os à J1, J8, J15 + Bortézomib 1 mg/m<sup>2</sup> IV à J1, J4, J8 et J11 ± dexaméthasone : 20 mg per os à J1, J4, J8 et J11</p>	14 mois	<p><u>Réponse hématologique</u> : 81.4%</p> <p>RC : 39.5%</p> <p>RP : 41.9 %</p> <p>VGPR-dFLC : 51.4%</p> <p><u>Patients traités en 1<sup>ère</sup> intention :</u> RC : 65% RP : 25% VGPR-dFLC : 66.7% PFS (à 2 ans) 66.5%</p> <p><u>Patients en rechute</u> RC : 21.7% RP : 52.2% VGPR-dFLC : 58.8% PFS (à 2 ans): 41.4%</p> <p>RC patients traités en 1<sup>ère</sup> intention vs RC patients en rechutes : 65% vs 21.7%, <b>≠ S : p = 0.003</b> PFS des patients en RC vs PFS patients pas en RC : <b>≠ S : p = 0.002</b></p> <p>Survie globale à 2 ans : 97.7%</p> <p><u>Effets indésirables</u> : neuropathies (30%) impliquant l'arrêt du traitement chez 14%</p>
<b>Jaccard (2010) Abstract</b>	<p><b>Rétrospective :</b> <b>N = 32 patients</b> Organes impliqués : . cœur : n = 17 . rein : n = 21 Age médian : 60 ans</p>	<p>Melphalan + dexaméthasone en 1<sup>ère</sup> intention</p> <p>2<sup>ème</sup> intention : - thalidomide : n = 5 - lénalidomide : n = 7 - bortézomib : n = 20</p>		<p><u>Réponse hématologique</u> : 71%</p> <p>RC : 34%</p> <p>RP : 37%</p> <p>n = 4/5 (patients sous thalidomide), n = 2/7 (patients sous lénalidomide), n = 6/20</p> <p><u>Patients traités par bortézomib :</u> Réponse : n = 17/20 (85%) . RC : n = 11/20 (55%) . RP : n = 6/20 (30%)</p> <p><u>Suivi de 17.5 mois :</u></p>

				Patients en vie : n = 23/32 (72%)
<b>Lamm (2011)</b>	<p><b>Rétrospective :</b>  <b>N = 26</b>  patients en 1<sup>ère</sup> intention (n = 18, 69%) et patients ayant déjà été traités (n = 8)</p> <p>Organes atteints :  - rein : 100%  - cœur (35%)  - &lt; 2 organes atteints : n = 5</p>	<p>Bortezomib : 1.3 mg/m<sup>2</sup> IV 2x /sem à J1, J4, J8, J11  + dexaméthasone : 20 mg/j J1-2, J4-5, J8-9, J11-12</p> <p>Max 8 cycles séparés de 3 sem</p>		<p><u>Réponse globale</u> : 54%</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RC : 31% (dont les 18 patients en 1<sup>ère</sup> intention)</li> <li>- RP : 23%</li> <li>- Délai de réponse : 7.5 sem</li> <li>- Amélioration de la fonction des organes : 12%</li> <li>- PFS : 5 mois</li> <li>- OS : 18.7 mois</li> </ul> <p>Chez les patients en RC : PFS et OS non atteints</p> <p><u>Effets indésirables</u> :  Anémie (grade 1-2) : 70%, thrombopénie (grade 3-4) : 4%, leucopénie (grade 3-4) : 4%, arythmie (grade 3-4) : 4%, hyponatrémie (grade3-4) : 4%</p>
<b>Michael (2012)</b>	<p><b>Rétrospective :</b>  <b>N = 17</b>  dont 10 patients en 1<sup>ère</sup> intention avant transplantation de cellules souches, en cas de contre-indication à la transplantation de cellules souches autologues et 7 patients en 2<sup>ème</sup> intention chez des patients réfractaires et/ou en rechute</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- atteinte cardiaque : n = 10 (58%)</li> <li>- ≥ 2 organes atteints : n = 14 (82%)</li> </ul>	<p>Bortezomib : 1.5 mg/m<sup>2</sup>/ sem  + cyclophosphamide : 300 mg/m<sup>2</sup>/sem  + dexaméthasone : 40 mg/sem</p> <p>2 à 6 cycles</p>	21 mois	<p><u>Réponse</u> : n = 16 (94%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RC hématologique : 71%</li> <li>RP : 24%</li> <li>Délai de réponse : 2 mois</li> <li>Durée médiane de la RC : 22 mois</li> </ul> <p><u>Effets indésirables</u> :  Neuropathie périphérique de grade 1 ou 2 : n = 2</p>

RC : réponse complète, RP: réponse partielle; PFS : survie sans progression OS : survie globale ; OR : réponse d'organe

## 2) Maladie de dépôts d'Ig monoclonale de type Randall

La maladie de Randall est une maladie rare caractérisée par le dépôt de fragments de chaînes légères ou lourdes d'immunoglobulines monoclonales notamment au niveau rénal.

Les dépôts sont le plus souvent constitués de chaîne légère monoclonale (LCDD, forme la plus fréquente) ; dans 10 % des cas la chaîne légère est associée à une chaîne lourde monoclonale (LHCDD). Dans certains cas rares, seule la chaîne lourde monoclonale est détectée dans les dépôts (HCDD).

Une maladie de dépôt des chaînes légères est détectée chez 5 % des patients atteints de myélome.

Un myélome est diagnostiqué chez environ 50% des patients ayant une LCDD ou une LHCDD, et chez environ 25 % de ceux avec une HCDD.

La LCDD est une maladie multi-systémique, mais les localisations extra-rénales, intéressant surtout le foie, le cœur et le système nerveux périphérique, sont souvent asymptomatiques.

L'atteinte rénale est quasi constante, et les manifestations rénales (néphropathie glomérulaire, avec insuffisance rénale chronique, hématurie et HTA plus fréquentes que dans l'amylose AL.) sont souvent au premier plan. Le diagnostic est en général porté par la biopsie rénale.

Du fait de la rareté des observations, le traitement de la maladie de Randall reste mal codifié. Avec les chimiothérapies classiques, longtemps utilisées, de type melphalan-prednisone (MP), ou vincristine-adriamycine-dexaméthasone (VAD), la médiane de survie des patients était d'environ 4 ans et la médiane de survie rénale proche de 2 ans.

Des données ont été publiées sur la prise en charge de la maladie de Randall. Quelques cas de patients traités par bortézomib en monothérapie ou en association avec dexaméthasone ou avec la dexaméthasone, le cyclophosphamide et le thalidomide ont montré une réponse hématologique rapide associée à une diminution des chaînes légères, de la protéinurie et de la créatinine notamment en cas d'insuffisance rénale ou de transplantation rénale.

### Références bibliographiques pour la maladie de Randall

#### **Induction treatment of light chain deposition disease with bortezomib: rapid hematological response with persistence of renal involvement.**

Minarik J, Scudla V, Tichy T, Pika T, Bacovsky J, Lochman P, Zadrazil J. *Leukemia Lymphoma*. February 2012, Vol. 53, No. 2 , Pages 330-331.

#### **Treatment of light chain deposition disease with bortezomib and dexamethasone.**

Kastritis E, Migkou M, Gavriatopoulou M, Ziropiannis P, Hadjikonstantinou V, Dimopoulos MA. *Haematologica*. 2009 Feb;94(2):300-2.

#### **Complete remission of lambda light chain myeloma presenting with acute renal failure following treatment with bortezomib and steroids.**

Pavan M, Ashwini KA, Ravi R, Suratkal LH. *Indian J Nephrol*. 2010 Apr;20(2):94-6.

#### **Bortezomib-based chemotherapy for light chain deposition disease presenting as acute renal failure.**

Gharwan H, Truica CI. *Med Oncol*. 2012 Jun;29(2):1197-201.

#### **Bortezomib successfully reverses early recurrence of light-chain deposition disease in a renal allograft: a case report.**

Kaposztas Z, Kahan BD, Katz SM, Van Buren CT, Cherem L. *Transplant Proc*. 2009 Dec;41(10):4407-10.

**Light chain deposition disease: novel biological insights and treatment advances.** Jimenez-Zepeda VH. *Int J Lab Hematol*. 2012 Apr 4.

#### **Autologous stem cell transplant for light chain deposition disease: Incorporating bortezomib to the induction therapy.**

Jimenez-Zepeda VH, Trudel S, Winter A, Reece DE, Chen C, Kukreti V. *Am J Hematol*. 2012 Apr 26.

#### **Managing light chain deposition disease.**

Gertz MA. *Leuk Lymphoma*. 2012 Feb;53(2):183-4. *Leuk Lymphoma*. 2012 Feb;53(2):330-1.

**Conclusion :**

L'ensemble de ces données est en faveur d'un rapport bénéfice/risque présumé favorable du bortezomib dans le traitement de l'amylose AL non IgM et de la maladie de Randall et a ainsi permis à l'ANSM d'élaborer en mars 2015, pour une durée de 3 ans, une RTU de VELCADE® dans l'indication concernée.

Les résumés des rapports de synthèse n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables spécifiques à cette utilisation.

Dès lors, dans l'intérêt des patients, il apparaît nécessaire à ce stade de maintenir l'encadrement de l'utilisation de Velcade dans l'indication précitée. A cette fin, la RTU concernée est renouvelée pour une durée de 3 ans .

## Annexe IV : Note d'information destinée au patient

*Dans le cas où le patient est dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci est donnée à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée.*

A remettre au patient avant toute prescription

### DANS LE CADRE DE LA RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)

#### Velcade<sup>®</sup>, poudre pour solution injectable

Votre médecin vous a proposé un traitement par Velcade<sup>®</sup> dans le cadre d'une RTU.

*Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :*

- *des informations générales sur les RTU*
- *des informations sur le médicament (notice destinée au patient), les risques encourus, les contraintes et les bénéfices attendus,*
- *les modalités de signalement des effets indésirables par le patient.*

*Il est important que vous indiquiez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou si vous avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance.*

#### **1) Informations générales sur les RTU**

La RTU est un dispositif dérogatoire qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsqu'il existe un besoin thérapeutique et que le rapport entre les bénéfices et les risques du médicament est présumé favorable.

Dans ce cadre, Velcade<sup>®</sup> est disponible pour le traitement de l'amylose AL non IgM ou la maladie de Randall.

L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le protocole de suivi validé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Les données concernant les patients traités dans ce contexte seront collectées et font l'objet de rapports périodiques transmis à l'ANSM en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Lille. Un résumé de ces rapports est publié par l'ANSM sur son site internet ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)).

#### **Confidentialité**

Votre médecin devra remplir un document, par voie électronique ou sous format papier, qui permettra de recueillir des informations sur votre maladie avant d'initier le traitement. Toutes ces informations confidentielles pseudonymisées seront transmises à JANSSEN-CILAG et pourront faire l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout courrier vous concernant, vous ne serez identifié que par votre âge et votre sexe.

Les informations seront régulièrement transmises à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation du Velcade avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Rennes en charge du suivi national.

Le laboratoire JANSSEN-CILAG (1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 Issy-les-Moulineaux) a la responsabilité du traitement informatisé des informations vous concernant et ceci afin de répondre à ses obligations légales telles que décrites dans l'article L.5121-12 du Code de la Santé Publique. Le laboratoire JANSSEN-CILAG s'engage à maintenir la sécurité et la confidentialité de vos données. Vos données personnelles collectées pour cette RTU seront identifiées à l'aide de votre âge et votre sexe, avant d'être communiquées à JANSSEN-CILAG. Vos données codées ne comporteront aucun autre identifiant personnel tel que votre nom, vos initiales, votre date de naissance ou votre numéro de sécurité sociale et sont donc pseudonymisées. D'autres personnes pourront également être amenées à consulter

ces informations afin de s'assurer que la RTU est menée de manière adéquate, conformément à la réglementation. Il peut s'agir notamment :

- des personnes autorisées par JANSSEN-CILAG pour le traitement et l'analyse de l'ensemble des données collectées pour tous les patients recevant le Velcade dans la cadre de cette RTU,
- des personnes travaillant pour les Autorités de Santé.

Chacune de ces personnes sera tenue de protéger la confidentialité de vos données personnelles.

Les dossiers médicaux contenant vos données personnelles sont conservés par le médecin conformément à la réglementation en vigueur. Par ailleurs, le médecin et JANSSEN-CILAG conserveront vos données pseudonymisées pour l'utilisation décrite ci-dessus pendant dix ans après l'expiration de l'Autorisation de Mise sur le Marché de la spécialité pharmaceutique concernée.

Seul votre médecin prescripteur pourra relier cette fiche et votre identité.

Vos données codées seront conservées par JANSSEN-CILAG à d'autres fins d'utilisation compatibles avec les demandes liées à cette RTU et conformément à la réglementation applicable ou si la loi l'autorise pour respecter la réglementation en matière de pharmacovigilance (c'est-à-dire reliée à la sécurité des patients).

En application des dispositions du RGPD et de la loi « Informatique et Libertés » modifiée, vous pouvez à tout moment avoir accès, par l'intermédiaire de votre médecin, aux informations informatisées vous concernant et vous pourrez user de votre droit de rectification par son intermédiaire auprès du service du DPO de JANSSEN-CILAG par voie électronique à l'adresse suivante: [emeaprivacy@its.jnj.com](mailto:emeaprivacy@its.jnj.com), ou par courrier à l'adresse suivante : GCO, JANSSEN-CILAG ; 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 Issy-les-Moulineaux

Une fois la RTU terminée, vous pouvez demander une copie des données personnelles que vous avez fournies pour la RTU. Vous pouvez également définir les conditions d'utilisation, de conservation et de communication de vos données à caractère personnel en cas de décès.

Si vous vous opposez au traitement des informations vous concernant, notamment dont l'hébergement par un tiers, vous ne pouvez pas être pris en charge dans le cadre de cette RTU. Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par Velcade est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

Vous pouvez demander au médecin prescripteur de transmettre vos questions, préoccupations ou plaintes éventuelles au délégué à la protection des données de JANSSEN-CILAG ou de ses représentants dont l'adresse mail est : [emeaprivacy@its.jnj.com](mailto:emeaprivacy@its.jnj.com). Vous avez également le droit de déposer une plainte auprès de l'autorité chargée de la protection des données : la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 PARIS CEDEX 07, France.

### **3) Informations sur Velcade, poudre pour solution injectable**

La notice destinée au patient approuvée dans le cadre de l'AMM européenne de Velcade® est disponible sur le site internet suivant : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/> ainsi que dans chaque boîte de médicament. Il est indispensable que vous la lisiez attentivement. En effet, cette notice contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez la montrer à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.

### **4) Modalités de signalement des effets indésirables par le patient**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous avez également la possibilité de signaler directement tout effet indésirable susceptible d'être lié à ce médicament au centre régional de pharmacovigilance dont vous dépendez géographiquement soit directement sur le site [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr) soit à l'aide du formulaire de signalement-patients disponible sur le site internet de l'ANSM ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

## Annexe V

### Rappel sur les modalités de recueil des effets indésirables

#### **Qui déclare?**

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament, doit en faire la déclaration.

Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament dont ils ont connaissance.

Le patient ou son représentant mandaté (personne de confiance qu'il a désignée, associations agréées sollicitées par le patient) peuvent déclarer les effets indésirables qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation du médicament .

#### **Que déclarer?**

Tous les effets indésirables, y compris les cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, et d'exposition professionnelle.

Il est en outre vivement recommandé de déclarer au CRPV toute exposition au cours de la grossesse même sans effet indésirable.

#### **Quand déclarer?**

Tous les effets indésirables doivent être déclarés dès que le professionnel de santé ou le patient en a connaissance.

#### **Comment déclarer ?**

Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait soit directement sur le site [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr) soit à l'aide du formulaire de déclaration disponible sur le site Internet de l'ANSM : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) (rubrique Déclarer un effet indésirable). La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le cadre de la RTU.

Pour les patients :

La déclaration se fait soit directement sur le site [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr) soit à l'aide du formulaire de signalement patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament disponible sur le site Internet de l'ANSM : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr). (rubrique Déclarer un effet indésirable).

La prescription de Velcade® dans le cadre de la RTU devra être précisée.

#### **A qui déclarer ?**

Tout effet indésirable doit être rapporté au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont dépend géographiquement le prescripteur ou le patient en utilisant le formulaire d'effet indésirable correspondant. Les coordonnées des CRPV sont accessibles sur le site Internet de l'ANSM (rubrique : Déclarer un effet indésirable). Si la déclaration a été faite via le portail internet [signalement-sante.gouv.fr](http://signalement-sante.gouv.fr), celle-ci a été automatiquement prise en compte et ne nécessite pas un envoi au CRPV.

En cas d'exposition au cours de la grossesse même sans effet indésirable, contacter le CRPV dont vous dépendez géographiquement pour la déclaration.

## Annexe VI

### Documents de minimisation des risques relatifs à la reconstitution, au dosage et à l'administration de Velcade :

- Brochure de reconstitution, dosage et administration
- Poster de reconstitution
- Réglette de calcul de dose

Ces documents de minimisation des risques sont également disponibles sur demande auprès du Service Clients Janssen au 0 800 25 50 75 (ou depuis les DROM/COM et l'étranger au : 00 33 (0)1 55 00 40 03).

## Brochure de reconstitution, dosage et administration

Informations importantes sur  
**LA RECONSTITUTION, LE DOSAGE  
ET L'ADMINISTRATION**  
de VELCADE® (bortézomib) 3,5 mg  
par voie sous-cutanée (SC) et intraveineuse (IV)

Document s'inscrivant dans le cadre  
du Plan de Gestion des Risques  
de la spécialité VELCADE® 3,5 mg

**VELCADE**  
(bortézomib)

**VELCADE**  
(bortézomib)

### A. INFORMATIONS GENERALES

#### 1. Objectif : éviter le risque potentiel d'erreurs d'administration

**VELCADE® 3,5 mg est STRICTEMENT RESERVE à un  
usage par voie IV ou SC.**

**VELCADE® 3,5 mg poudre pour solution injectable** peut  
être administré par **voie intraveineuse** ou **sous-cutanée**.

Il existe une autre forme pharmaceutique, VELCADE® 1 mg  
poudre pour solution injectable, réservée à l'administration  
intraveineuse uniquement. Pour les instructions relatives à la  
reconstitution, se reporter à la notice.

**Afin d'éviter les erreurs de dosage,  
VELCADE® 3,5 mg doit être préparé  
avec la plus grande précaution  
car le volume de reconstitution requis  
pour la voie SC (1,4 ml) est inférieur  
à celui utilisé pour la voie IV (3,5 ml)  
(voir détails dans les tableaux 1 et 2).**

Informations importantes sur  
**LA RECONSTITUTION, LE DOSAGE  
ET L'ADMINISTRATION**  
de VELCADE® (bortézomib) 3,5 mg  
par voie sous-cutanée (SC) et intraveineuse (IV)

Il en résulte une concentration du médicament après reconstitution différente entre les préparations SC et IV : la solution injectée par voie IV est moins concentrée que celle injectée par voie SC.

Le volume du médicament reconstitué à administrer au patient doit ainsi être calculé avec la plus grande vigilance. Ce volume sera fonction de la dose prescrite. (Voir les pages 8-10 et 13-15 : exemples de calculs de dosage selon que l'administration est SC ou IV.)

## 2. Précautions générales

VELCADE® est un agent cytotoxique. Par conséquent, la manipulation et la préparation de VELCADE® doivent être faites avec précaution. L'utilisation de gants et d'autres vêtements de protection pour prévenir un contact cutané est recommandée.

**Voie sous-cutanée ou intraveineuse  
uniquement.**

**Ne pas administrer par d'autres voies.  
L'administration intrathécale  
a provoqué des décès.**

VELCADE® doit être reconstitué par un professionnel de santé. Une technique aseptique doit être strictement observée pendant la manipulation de VELCADE® car aucun conservateur n'est présent.

3

  
(bortézomib)

## 3. Conservation

### Avant ouverture :

3 ans, dans l'emballage extérieur, à une température ne dépassant pas 30°C et à l'abri de la lumière.

### Solution reconstituée :

Le produit reconstitué est sans conservateur et doit être utilisé immédiatement après sa préparation. Cependant, la stabilité chimique et physique de la solution reconstituée a été démontrée pour une durée de 8 heures à 25°C dans le flacon d'origine et/ou dans une seringue.

**La durée de conservation totale  
du médicament reconstitué ne doit donc pas  
dépasser 8 heures avant administration.**

Il n'est pas nécessaire de protéger de la lumière le médicament reconstitué.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'ANSM : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) ou dans le Dictionnaire Vidal®)

Nous vous incitons également à signaler toute erreur médicamenteuse n'ayant pas entraîné d'effet indésirable ou tout risque d'erreur, auprès du Guichet Erreurs Médicamenteuses de l'ANSM ([erreur.medicamenteuse@ansm.sante.fr](mailto:erreur.medicamenteuse@ansm.sante.fr)).

4

Informations importantes sur  
**LA RECONSTITUTION, LE DOSAGE  
ET L'ADMINISTRATION**  
de VELCADE® (bortézomib) 3,5 mg  
par voie sous-cutanée (SC) et intraveineuse (IV)

## B. RECONSTITUTION ET DOSAGE DE VELCADE® 3,5 MG SELON LA VOIE D'ADMINISTRATION

**VELCADE® ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments (à l'exception de la solution de chlorure de sodium [NaCl] à 0,9 % nécessaire à la reconstitution de la solution).**

### 1. Voie d'administration sous-cutanée

Chaque flacon de 3,5 mg de VELCADE® doit être reconstitué avec une solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).

#### Mode opératoire :

Ajouter 1,4 ml de solution de chlorure de sodium (NaCl) 0,9 % dans le flacon contenant la poudre lyophilisée de VELCADE®.

La dissolution de la poudre lyophilisée est complète en moins de 2 minutes.

5



Tableau 1 : Reconstitution de VELCADE® 3,5 mg, solution pour injection SC

Voie d'administration	Contenu du flacon	Volume de solvant (NaCl 0,9 %)	Concentration finale après reconstitution
Voie SC uniquement	3,5 mg	1,4 ml	2,5 mg/ml

Le volume de reconstitution est inférieur à celui utilisé pour la voie IV. La solution injectée par voie SC est donc plus concentrée.

La solution reconstituée doit être claire et incolore.

La solution reconstituée doit être inspectée visuellement pour vérifier l'absence de particules et un changement de couleur avant l'administration.

Si un changement de couleur ou des particules sont observés, la solution reconstituée doit être éliminée.

**La concentration finale est de 2,5 mg/ml.**

**NB : La concentration finale du médicament, reconstitué pour l'administration SC (2,5 mg/ml), est 2,5 fois plus élevée que celle pour la voie IV (1 mg/ml). Par conséquent, le volume requis est plus faible lorsque l'administration SC est utilisée.**

6

Informations importantes sur  
**LA RECONSTITUTION, LE DOSAGE  
ET L'ADMINISTRATION**  
de VELCADE® (bortézomib) 3,5 mg  
par voie sous-cutanée (SC) et intraveineuse (IV)

Prélever le volume approprié de solution reconstituée en fonction de la dose calculée selon la surface corporelle du patient.

**Afin d'éviter les erreurs d'administration, l'étiquetage des seringues ainsi préparées doit préciser qu'elles sont destinées à une administration SC.**

VELCADE® est à usage unique exclusivement et la solution restante doit être éliminée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7



### Exemples de calculs pour une administration par voie SC :

Calculer la surface corporelle en utilisant la règlette de calcul. Des exemples supplémentaires sont indiqués sur la règlette de calcul de dose.

**Surface corporelle : 1,7 m<sup>2</sup>, Posologie : 1,3 mg/m<sup>2</sup>**

Exemple patient (1,7 m <sup>2</sup> )
Taille flacon : lyophilisat de 3,5 mg Volume de diluant : 1,4 ml de solution saline (NaCl 0,9 %)
<b>Concentration finale après reconstitution : 2,5 mg/ml</b>
Posologie initiale recommandée : 1,3 mg/m <sup>2</sup> Dose totale en mg pour le patient : <b>2,21 mg</b>
<b>Volume total* à prélever et à administrer au patient : 0,9 ml</b>
Injection SC

\* Volume total arrondi

**NB : Si le volume IV calculé est administré avec la concentration SC, le patient sera en surdosage.**

Si le volume SC calculé est administré avec la concentration IV, le patient sera en sous-dosage.

8

Informations importantes sur  
LA RECONSTITUTION, LE DOSAGE  
ET L'ADMINISTRATION  
de VELCADE® (bortézomib) 3,5 mg  
par voie sous-cutanée (SC) et intraveineuse (IV)

Surface corporelle : 1,95 m<sup>2</sup>, Posologie : 1,3 mg/m<sup>2</sup>

Exemple patient (1,95 m <sup>2</sup> )
Taille flacon : lyophilisat de 3,5 mg Volume de solvant : 1,4 ml de solution saline (NaCl 0,9 %)
Concentration finale après reconstitution : 2,5 mg/ml
Posologie initiale recommandée : 1,3 mg/m <sup>2</sup> Dose totale en mg pour le patient : 2,54 mg
Volume total* à prélever et à administrer au patient : 1 ml
Injection SC

\* Volume total arrondi

**NB : Si le volume IV calculé est administré avec la concentration SC, le patient sera en surdosage.**

Si le volume SC calculé est administré avec la concentration IV, le patient sera en sous-dosage.

9

  
(bortézomib)

Surface corporelle : 1,6 m<sup>2</sup>, Posologie\*\* : 1,0 mg/m<sup>2</sup>

Exemple patient (1,6 m <sup>2</sup> )
Taille flacon : lyophilisat de 3,5 mg Volume de solvant : 1,4 ml de solution saline (NaCl 0,9 %)
Concentration finale après reconstitution : 2,5 mg/ml
Posologie : 1,0 mg/m <sup>2</sup> Dose totale en mg pour le patient : 1,6 mg
Volume total* à prélever et à administrer au patient : 0,64 ml
Injection SC

\* Volume total arrondi

\*\* Le traitement par VELCADE® peut être ajusté suite à l'apparition de toxicité (voir rubrique « Posologie et Mode d'administration » du RCP)

**NB : Si le volume IV calculé est administré avec la concentration SC, le patient sera en surdosage.**

Si le volume SC calculé est administré avec la concentration IV, le patient sera en sous-dosage.

10

Informations importantes sur  
**LA RECONSTITUTION, LE DOSAGE  
ET L'ADMINISTRATION**  
de VELCADE® (bortézomib) 3,5 mg  
par voie sous-cutanée (SC) et intraveineuse (IV)

## 2. Voie d'administration intraveineuse

Chaque flacon de 3,5 mg de VELCADE® doit être reconstitué avec une solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).

**L'administration de VELCADE® par IV se fera en bolus de 3 à 5 secondes.**

### Mode opératoire :

Ajouter 3,5 ml de solution de chlorure de sodium (NaCl) 0,9 % dans le flacon contenant la poudre lyophilisée de VELCADE®.

La dissolution de la poudre lyophilisée est complète en moins de 2 minutes.

Tableau 2 : Reconstitution de VELCADE® 3,5 mg, solution pour injection IV

Voie d'administration	Contenu du flacon	Volume de solvant (NaCl 0,9 %)	Concentration finale après reconstitution
Voie IV	3,5 mg	3,5 ml	1,0 mg/ml

Le volume de reconstitution est supérieur à celui utilisé pour la voie SC. La solution injectée par voie IV est donc moins concentrée.

11

  
VELCADE®  
(bortézomib)

La solution reconstituée doit être claire et incolore.

La solution reconstituée doit être inspectée visuellement pour vérifier l'absence de particules et un changement de couleur avant l'administration.

Si un changement de couleur ou des particules sont observés, la solution reconstituée doit être éliminée.

**La concentration finale est de 1,0 mg/ml.**

Prélever le volume approprié de solution reconstituée en fonction de la dose calculée selon la surface corporelle du patient.

**Afin d'éviter les erreurs d'administration, l'étiquetage des seringues ainsi préparées doit préciser qu'elles sont destinées à une administration IV.**

VELCADE® est à usage unique exclusivement et la solution restante doit être éliminée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

12

Informations importantes sur  
**LA RECONSTITUTION, LE DOSAGE  
ET L'ADMINISTRATION**  
de VELCADE® (bortézomib) 3,5 mg  
par voie sous-cutanée (SC) et intraveineuse (IV)

### Exemples de calculs pour administration IV :

Calculer la surface corporelle en utilisant la règlette de calcul. Des exemples supplémentaires sont indiqués sur la règlette de calcul de dose.

**Surface corporelle : 1,7 m<sup>2</sup>, Posologie : 1,3 mg/m<sup>2</sup>**

Exemple patient (1,7 m <sup>2</sup> )
Taille flacon : lyophilisat de 3,5 mg Volume de solvant : 3,5 ml de solution saline (NaCl 0,9 %)
Concentration finale après reconstitution : 1 mg/ml
Posologie initiale recommandée : 1,3 mg/m <sup>2</sup> Dose totale en mg pour le patient : 2,21 mg
Volume total* à prélever et à administrer au patient : 2,2 ml
Injection IV (bolus de 3 à 5 s)

\* Volume total arrondi

**NB : Si le volume IV calculé est administré avec la concentration SC, le patient sera en surdosage.**

Si le volume SC calculé est administré avec la concentration IV, le patient sera en sous-dosage.

13

  
(bortézomib)

**Surface corporelle : 1,95 m<sup>2</sup>, Posologie : 1,3 mg/m<sup>2</sup>**

Exemple patient (1,95 m <sup>2</sup> )
Taille flacon : lyophilisat de 3,5 mg Volume de solvant : 3,5 ml de solution saline (NaCl 0,9 %)
Concentration finale : 1 mg/ml
Posologie initiale recommandée : 1,3 mg/m <sup>2</sup> Dose totale en mg pour le patient : 2,54 mg
Volume total* à prélever et à administrer au patient : 2,5 ml
Injection IV (bolus de 3 à 5 s)

\* Volume total arrondi

**NB : Si le volume IV calculé est administré avec la concentration SC, le patient sera en surdosage.**

Si le volume SC calculé est administré avec la concentration IV, le patient sera en sous-dosage.

14

Informations importantes sur  
**LA RECONSTITUTION, LE DOSAGE  
ET L'ADMINISTRATION**  
de VELCADE® (bortézomib) 3,5 mg  
par voie sous-cutanée (SC) et intraveineuse (IV)

Surface corporelle : 1,6 m<sup>2</sup>, Posologie\*\* : 1,0 mg/m<sup>2</sup>

Exemple patient (1,6 m <sup>2</sup> )
Taille flacon : lyophilisat de 3,5 mg Volume de solvant : 3,5 ml de solution saline (NaCl 0,9 %)
Concentration finale après reconstitution : 1 mg/ml
Posologie : 1,0 mg/m <sup>2</sup> Dose totale en mg pour le patient : 1,6 mg
Volume total* à prélever et à administrer au patient : 1,6 ml
Injection IV (bolus de 3 à 5 s)

\* Volume total arrondi

\*\* Le traitement par VELCADE® peut être ajusté suite à l'apparition de toxicité (voir rubrique « Posologie et Mode d'administration » du RCP)

**NB : Si le volume IV calculé est administré avec la concentration SC, le patient sera en surdosage.**

Si le volume SC calculé est administré avec la concentration IV, le patient sera en sous-dosage.

15

  
VELCADE®  
(bortézomib)

## C. ADMINISTRATION DE VELCADE® 3,5 MG

### RAPPEL

**VELCADE® 3,5 mg poudre pour solution injectable DOIT ETRE UTILISE PAR VOIE SOUS-CUTANEE OU INTRAVEINEUSE.**

**Ne pas administrer par d'autres voies.  
L'administration intrathécale  
a provoqué des décès.**

VELCADE® ne doit pas être administré concomitamment à d'autres médicaments. Notamment, l'administration d'autres médicaments doit être suspendue pendant le bolus de VELCADE®, dans le cas d'une administration IV sur un cathéter multi-voies.

16

## 1. Comment administrer VELCADE® 3,5 mg par voie SC ?

Confirmer la dose et la concentration dans la seringue avant utilisation.

Vérifier que la seringue porte l'indication **d'administration SC**.

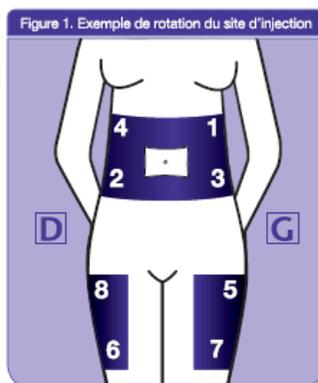
Injecter la solution par voie sous-cutanée, avec un angle de 45-90°.

La solution reconstituée doit être administrée par voie sous-cutanée dans les cuisses ou dans l'abdomen. Les sites d'injection doivent être alternés entre chaque injection successive.

**Les injections successives au niveau du même site doivent être évitées.**

**Alterner entre :**

- les parties droite et gauche de l'abdomen (quadrant supérieur ou inférieur)
- la cuisse droite ou gauche (sites proximal et distal).



Éliminer le matériel ayant servi à l'injection conformément à la réglementation en vigueur.

## 2. Comment administrer VELCADE® 3,5 mg par voie IV ?

Confirmer la dose et la concentration dans la seringue avant utilisation.

Vérifier que la seringue porte l'indication **d'administration IV**.

Injecter la solution en **bolus intraveineux de 3 à 5 secondes** par l'intermédiaire d'un cathéter intraveineux périphérique ou central dans une veine.

Rincer le cathéter intraveineux périphérique ou central avec une solution stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).

Éliminer le matériel ayant servi à l'injection conformément à la réglementation en vigueur.

Informations importantes sur  
**LA RECONSTITUTION, LE DOSAGE  
ET L'ADMINISTRATION**  
de VELCADE® (bortézomib) 3,5 mg  
par voie sous-cutanée (SC) et intraveineuse (IV)

## D. AUTRES CONSEILS DE BON USAGE / SURVEILLANCES PARTICULIERES

Si une prophylaxie antivirale est nécessaire (prévention d'une éventuelle réactivation de zona), rappeler au patient de bien suivre son traitement.

Si une réaction locale au point d'injection survient après l'injection de VELCADE® 3,5 mg par voie sous-cutanée, il est recommandé :

- d'administrer une solution moins concentrée de VELCADE® 3,5 mg (reconstitution à une concentration de 1 mg/ml au lieu de 2,5 mg/ml) par voie SC

ou

- de passer à une voie d'administration IV.

Des adaptations de posologies sont à prévoir dans certaines situations cliniques (intolérance neurologique, insuffisance hépatique ...). Se référer au RCP de VELCADE®.

Au moins 72 heures doivent s'écouler entre 2 doses consécutives de VELCADE®. Respecter les protocoles d'utilisation.

**VELCADE**  
(bortézomib)

**Nous vous rappelons que tout effet  
indésirable doit être déclaré au Centre  
régional de pharmacovigilance (CRPV)  
dont vous dépendez (coordonnées  
disponibles sur le site Internet de  
l'ANSM : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) ou  
dans le Dictionnaire Vidal®)**

Pour de plus amples informations, veuillez vous reporter aux rubriques correspondantes du Résumé des Caractéristiques du Produit ci-après.

Informations importantes sur  
LA RECONSTITUTION, LE DOSAGE  
ET L'ADMINISTRATION  
de VELCADE® (bortézomib) 3,5 mg  
par voie sous-cutanée (SC) et intraveineuse (IV)



## NOTES

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## NOTES

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Informations importantes sur  
**LA RECONSTITUTION, LE DOSAGE  
ET L'ADMINISTRATION**  
de VELCADE® (bortézomib) 3,5 mg  
par voie sous-cutanée (SC) et intraveineuse (IV)

23



**VELCADE®**  
(bortézomib)

Références :

Moreau P et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomized, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011 ; 12(5) : 431-440.

RCP VELCADE®.



janssen  
Pharmaceutisch onderzoek  
en innovatie

JAN1405VEL4514

# ATTENTION : Risque d'erreur lors de la RECONSTITUTION DE VELCADE® (bortézomib) flacon de 3,5 mg

POUR ADMINISTRATION SOUS-CUTANEE (SC) OU INTRAVEINEUSE (IV)

## ADMINISTRATION SOUS-CUTANEE

Pour reconstituer :  
ajouter 1,4 ml

de NaCl 0,9 % = concentration finale  
après reconstitution :

2,5 mg/ml



## ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE

Pour reconstituer :  
ajouter 3,5 ml

de NaCl 0,9 % = concentration finale  
après reconstitution :

1,0 mg/ml

- ▶ Le volume de solvant utilisé pour reconstituer VELCADE® en administration SC est différent du volume utilisé pour l'administration IV. Les volumes ajoutés étant différents, la concentration des solutions après reconstitution est donc également différente.
- ▶ VELCADE® doit être reconstitué par un professionnel de santé en observant des techniques aseptiques strictes car aucun conservateur n'est présent.
- ▶ Le produit reconstitué est sans conservateur et doit être utilisé immédiatement après sa préparation. Cependant, la stabilité chimique et physique de la solution reconstituée a été démontrée pour une durée de 8 heures à 25°C dans le flacon d'origine et/ ou dans une seringue. **La durée de conservation totale du médicament reconstitué ne doit donc pas dépasser 8 heures avant administration.**
- ▶ Il n'est pas nécessaire de protéger de la lumière le médicament reconstitué.
- ▶ **Afin d'éviter les erreurs d'administration, les seringues pour l'administration SC et IV doivent être étiquetées différemment.**
- ▶ **Voie sous-cutanée ou intraveineuse uniquement. Ne pas administrer par d'autres voies.**
- ▶ VELCADE® 1 mg est réservé à l'administration IV uniquement. Pour les instructions relatives à la reconstitution, se reporter à la notice.
- ▶ Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'ANSM : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) ou dans le Dictionnaire Vidal®).
- ▶ Nous vous incitons également à signaler toute erreur médicamenteuse n'ayant pas entraîné d'effet indésirable ou tout risque d'erreur, auprès du Guichet Erreurs Médicamenteuses de l'ANSM ([erreur.medicamenteuse@ansm.sante.fr](mailto:erreur.medicamenteuse@ansm.sante.fr))

JAN1407VEL4619

**VELCADE®**  
(bortézomib)

**janssen**  
PHARMACEUTICAL COMPANY  
OF Janssen-Cilag

## **Réglette de calcul de dose**

**La réglette de calcul de dose est disponible sur demande auprès du Service Clients Janssen au  
0800 25 50 75 (ou depuis les DROM/COM et l'étranger au : 00 33 (0)1 55 00 40 03**

## ANNEXE VII

### Dispositions législatives et réglementaires relatives à La Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)

#### Généralités

L'article L.5121-12-1 du code de la santé publique permet à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'élaborer une RTU autorisant la prescription d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France, dans une indication ou des conditions d'utilisation non conformes à son AMM.

Il s'agit d'une procédure dérogatoire exceptionnelle, d'une durée limitée à 3 ans, renouvelable. Dans le cas présent, la RTU est renouvelée pour 3 ans.

La RTU permet de répondre à un besoin thérapeutique dès lors que le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable. Précisément, une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription dans le cadre d'une RTU en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées, sous réserve que le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient. Le prescripteur peut en effet recourir au médicament dans le cadre de la RTU pour répondre aux besoins spéciaux de son patient, appréciés à l'issue d'un examen effectif de ce dernier, et en se fondant sur les considérations thérapeutiques qui lui sont propres.

Elle s'accompagne obligatoirement d'un suivi des patients traités dans l'indication considérée.

La RTU peut être modifiée, suspendue ou retirée par l'ANSM si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

#### **Engagement des médecins**

Les médecins qui décident de prescrire une spécialité dans les indications et les conditions d'utilisation faisant l'objet de la RTU s'engagent à respecter le protocole de suivi associé à cette RTU et notamment:

- à informer le patient de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices potentiels, en lui remettant la note d'information (cf. Annexe IV),
- à informer le patient des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie et à mentionner sur l'ordonnance « prescription sous RTU »,
- à collecter et transmettre les données nécessaires au suivi de leurs patients conformément au protocole de suivi.

#### **Protocole de suivi**

Le protocole de suivi définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patients traités.

Il décrit également les modalités de recueil des données issues de ce suivi et les conditions réelles d'utilisation du médicament.

Le protocole de suivi comporte les documents suivants :

- Un argumentaire sur les données relatives à l'efficacité et à la sécurité du bortezomib dans le cadre de la RTU (cf Annexe III).
- Une note d'information à destination des prescripteurs sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de la RTU. Les prescripteurs sont par ailleurs invités à consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) annexé à l'AMM, consultable sur le site internet suivant : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>
- Une information à destination des patients sur les conditions d'utilisation des médicaments dans le cadre de la RTU.
- Un rappel des modalités de déclaration des effets indésirables (cf. Annexe V).

Un exemplaire du protocole de suivi et ses annexes sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) - rubrique activités, RTU). Il est également mis à la disposition des professionnels de santé concernés par les laboratoires.

### **Exploitation des données :**

L'ensemble des données collectées par les prescripteurs dans le cadre de la RTU sont recueillies et analysées par les laboratoires concernés et des rapports de synthèse sont transmis annuellement à l'ANSM. Ces données concernent notamment :

- les caractéristiques des patients traités ;
- les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- ainsi que toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi du médicament dans l'indication de la RTU en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Les données de sécurité (données de pharmacovigilance) seront directement envoyées au réseau des CRPV.

Les résumés des rapports correspondants, validés par l'ANSM, sont publiés sur le site Internet de l'ANSM ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)).