

**Compassionate Prescription Framework (CPC)
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°8
Période du 02/04/2022 au 01/04/2023**

**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.

Le présent CPC, octroyé 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.”***

Le CPC a été octroyé pour une durée de 3 ans du 02/04/2015 au 01/04/2018 et a été renouvelée deux fois par décision du 5 avril 2019 avec un nouveau protocole et par décision du 06 avril 2022, pour une durée de 3 ans.

Il est important de noter que Darzalex® a reçu une AMM européenne en juin 2021 en association avec le bortézomib, le cyclophosphamide, et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'une amylose AL systémique à chaînes légères (AL) nouvellement diagnostiquée. C'est le seul traitement dans l'amylose AL qui fait l'objet d'une autorisation et aussi d'un remboursement en France depuis juin 2022. Le schéma Dara-VCD, incluant le bortézomib, bénéficie donc d'une prise en charge de droit commun.

POPULATION DES PATIENTS ET PRESCRIPTEURS

Du 02/04/2015 au 01/04/2023, **12 patients** au total ont été inclus dans cet CPC par 11

médecins exerçant dans 11 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 le CPC.

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 le CPC, 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 le cyclophosphamide seulement chez le dernier patient.

DONNEES DE SUIVI

Depuis le septième rapport du CPC, aucunes nouvelles données de suivi n'ont été rapportées.

PHARMACOVIGILANCE

Analyse périodique

Patients inclus dans le CPC

Du 02-Avril-2022 au 01-Avril-2023, aucun nouveau cas de pharmacovigilance ni aucun suivi n'a été reçu concernant les douze (12) patients inclus dans le CPC.

Patients non inclus dans le CPC

Pendant la période couverte par ce rapport, onze (11) cas de pharmacovigilance (32 effets indésirables et situations particulières) sans spécification d'inclusion dans le CPC VELCADE® mais avec une indication correspondant au cadre du CPC ont été enregistrés, tous spontanés. Dix (10) cas furent initialement reçus sur la période et un (1) reçu sur la période du précédent rapport mais pour lequel de nouvelles informations furent enregistrées sur la période couverte par ce rapport.

Parmi ces cas, deux (2) cas correspondaient à des cas d'utilisation hors-AMM sans effet indésirable associé (cas non graves). Parmi les neuf (9) cas restants, sept (7) étaient graves et deux (2) non-graves et incluait les effets indésirables listés ci-dessous :

- Graves : 1 Amylose cardiaque, 1 Goutte, 1 Fibrillation auriculaire, 1 Insuffisance cardiaque congestive, 1 Neutropénie, 1 Insuffisance rénale aiguë, 1 Mort, 1 Eruption d'origine médicamenteuse, 1 Inefficacité médicamenteuse, 1 Insuffisance cardiaque, 1 Asthénie
- Non-graves : 1 Inefficacité médicamenteuse, 1 Réaction au site d'injection, 1 Vertige, 1 Asthénie, et codages des utilisations hors AMM

Dans l'un des cas, le critère de gravité était le décès du patient. Toutefois, la cause du décès n'a pas été rapportée et seul le terme « Mort » a été codé.

Parmi les effets indésirables rapportés, six (6) étaient inattendus pour le bortézomib : 1 Myélome à plasmocytes (grave), 1 Erysipèle (grave), 1 Echec de la vaccination (grave), 1 Douleur rachidienne (non-grave), 1 Covid-19 (non-grave) et 1 Trouble cardiaque (non-grave).

L'effet Myélome à plasmocytes, rapporté dans un cas déjà analysé lors du précédent rapport, se référait à une rechute du myélome multiple déjà présent chez le patient à l'initiation du bortézomib, pouvant donc être expliqué par l'évolution habituelle de cette maladie.

Les effets indésirables d'Erysipèle, Douleur rachidienne, Echec de la vaccination et Covid-19 sont inattendus, cependant ils peuvent être associés à des événements connus et décrits dans le RCP de VELCADE®.

L'effet Trouble cardiaque est trop peu détaillé pour conclure s'il se rapporte à un événement déjà décrit dans le RCP de VELCADE®.

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

Analyse cumulative

Patients inclus dans le CPC

Du 02-AVR-2015 au 01-AVR-2023, 12 patients ont été inclus dans le CPC. 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 ce CPC correspondent aux indications amylose AL non-IgM ou maladie de Randall.

Patients non inclus dans le CPC

Du 02-AVR-2015 au 01-AVR-2023, cinq cent trente (530) cas de PV (52 graves et 478 non graves) ont été rapportés sans spécification d'inclusion dans le CPC VELCADE® mais avec une indication correspondant au cadre du CPC.

A noter qu'un cas inclus dans l'analyse cumulative du précédent rapport a été retiré car l'indication était le myélome multiple et non l'amylose.

Au total, du 02-AVR-2015 au 01-AVR-2023, cinq cent trente-deux (532) cas de PV ont été rapportés (54 graves et 478 non graves) (avec ou sans spécification d'inclusion dans le CPC VELCADE®). Parmi ces cas, six (6) ont conduit au décès des patients, dont deux cas cités ci-dessus rapportés dans le cadre du CPC.

Du 02-AVR-2015 au 01-AVR-2023, 1 156 effets indésirables et situations particulières ont été codés dans les 532 cas de pharmacovigilance. 1 039 correspondent aux codages des utilisations hors AMM liés à l'indication du CPC en dehors du cadre de ce CPC.

Les effets indésirables inattendus rapportés entre le 02-AVR-2015 et le 01-AVR-2023 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), Propeptide cérébral natriurétique N-terminal augmenté (n=1), Myélome à plasmocytes (n=1), Erysipèle (n=1), Echec de la vaccination (n=1), Douleur rachidienne (n=1), Covid-19 (n=1) et Trouble cardiaque (n=1). Ces effets ont été rapportés une fois entre le 02-AVR-2015 et le 01-AVR-2023, à l'exception des effets Affection aggravée et Intolérance médicamenteuse 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 1 039 codages des utilisations hors AMM liés à l'indication du CPC, les autres effets ont tous été rapportés une, voire deux fois entre le 02-AVR-2015 et le 01-AVR-2023 ; seuls l'amylose (n=6), l'insuffisance cardiaque (n=4), la thrombocytopénie (n=3), l'intolérance médicamenteuse (n=3), l'amylose primaire (n=3), l'insuffisance rénale aiguë (n=3) et l'érythème (n=3) ont été rapportés plus de 2 fois. La situation particulière d'inefficacité thérapeutique a également été rapportée 9 fois (codée par 4 termes différents selon les cas).

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

Conclusion sur la balance bénéfiques/risques de VELCADE® dans le cadre du CPC

Depuis le début du CPC, 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.

En conclusion, aucune information impactant le rapport bénéfices/risques de VELCADE® n'a été identifiée dans le cadre du CPC.