

**Cadre de prescription compassionnelle
VELCADE 1 mg poudre pour solution injectable,
VELCADE 3,5 mg poudre pour solution injectable**

**Résumé du rapport périodique N°9
Période du 02/04/2023 au 01/04/2024**

**Janssen-Cilag
167, quai de la Bataille de Stalingrad
CS 70271
92787 Issy-les-Moulineaux CEDEX 9**

1. INTRODUCTION

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.

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) délivre des cadres de prescription compassionnelle (CPC) pour le Velcade® (Bortezomib) sous forme de poudre pour solution injectable aux dosages de 1mg et 3,5 mg dans les indications suivantes 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 mise à disposition du médicament dans le cadre des autorisations d'accès compassionnel a été octroyé par l'ANSM le 02/03/2015.

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 bortezomib, 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 bortezomib, bénéficie donc d'une prise en charge de droit commun.

2. DONNEES RECUEILLIES

a. Caractéristiques générales des patients/prescripteurs

Suivi des patients

Du 02/04/2015 au 01/04/2024, **12 patients** au total ont été inclus dans ce CPC. Le premier patient a été inclus le 28/05/2015.

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

Caractéristiques des patients et de la maladie à l'initiation du traitement

Le diagnostic d'amylose AL non IgM a été fait chez tous les patients inclus dans le CPC. 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.

Caractéristiques des prescripteurs

Douze patients ont été inclus dans le cadre de prescription compassionnel entre le 2 avril 2015 et le 1er avril 2024 par 11 médecins pratiquant dans 11 hôpitaux situés dans différentes régions :

- Occitanie (5 patients inclus par 4 médecins),
- PACA (3 patients inclus par 3 médecins),
- Grand Est (3 patients inclus par 3 médecins)
- Bourgogne-Franche Comté (1 patient inclus par 1 médecin)

Table 1 : Distribution géographique des patients et des prescripteurs (N=12)

Numéro patient	Region	Nom du centre
P0002	PACA	CHICAS
P0003	PACA	CHI FREJUS/SAINT-RAPHAEL
P0004	OCCITANIE	POLYCLINIQUE LE LANGUEDOC
P0005	OCCITANIE	CHU de Montpellier Hopital St Eloi
P0006	OCCITANIE	CHU de Montpellier Hopital St Eloi
P0008	GRAND-EST	Hopital Robert Debre
P0009	OCCITANIE	CH AUCH
P0010	GRAND-EST	CH CHARLEVILLE MEZIERES
P0011	GRAND-EST	Chu de nancy
P0012	OCCITANIE	CH de Cahors
P0013	PACA	CH de Martigues
P0014	BOURGOGNE FRANCE COMTE	CH de Besançon

b. Pharmacovigilance

Analyse périodique

Patients inclus dans le CPC

Du 02-Avril-2023 au 01-Avril-2024, 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, dix (10) cas de pharmacovigilance (34 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, dont 4 cas spontanés et 6 cas issus d'études post-marketing. Huit (8) cas furent initialement reçus sur la période et deux (2) reçus sur la période du précédent rapport mais pour lesquels 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 huit (8) cas restants, sept (7) étaient graves et un (1) non-grave et incluaient les effets indésirables listés ci-dessous :

- Graves : 1 Inefficacité médicamenteuse, 1 Neutropénie, 1 Diarrhée, 1 Nausées, 1 Fatigue, 1 Infection, 1 Protéine C-réactive augmentée, 1 COVID-19, 1 Frissons, 1 Infection des voies aériennes inférieures, 1 Pneumonie, 1 Insuffisance cardiaque, 1 Asthénie, 1 Douleur abdominale haute, 1 Toux, 1 Varicelle, 1 Mort subite, 1 Trouble cognitif, 1 Œdème généralisé, 2 Anémies et codages des utilisations hors AMM
- Non-grave : 1 Trouble cardiaque et codage d'une utilisation 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 subite » a été codé.

Parmi les effets indésirables rapportés, trois (3) étaient inattendus pour le bortézomib : 1 Varicelle (grave), 1 Covid-19 (grave) et 1 Trouble cardiaque (non-grave).

Les effets indésirables de Varicelle, Trouble cardiaque 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-2024, 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-2024, cinq cent trente-sept (537) cas de PV (57 graves et 480 non graves) ont été rapportés sans spécification d'inclusion dans le CPC VELCADE® mais avec une indication correspondant au cadre du CPC.

Au total, du 02-AVR-2015 au 01-AVR-2024, cinq cent trente-neuf (539) cas de PV ont été rapportés (59 graves et 480 non graves) (avec ou sans spécification d'inclusion dans le CPC VELCADE®). Parmi ces cas, sept (7) 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-2024, 1 151 effets indésirables et situations particulières ont été codés dans les 539 cas de pharmacovigilance.

Hormis les 1 032 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-2024 ; seuls l'anémie (n=3), la neutropénie (n=3), l'asthénie (n=3), l'amylose (n=6), 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 7 fois (codée par 2 termes différents selon les cas).

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

3. CONCLUSION

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.

Tous les patients inclus dans le CPC ont été diagnostiqués avec une amylose AL, et aucun patient n'a été inclus au cours de la dernière période d'analyse. La plupart des patients ont été traités par VELCADE® (bortézomib) en association avec le cyclophosphamide et la dexaméthasone. Il est également important de souligner que Darzalex® a été approuvé en Europe en juin 2021 en association avec le bortézomib, le cyclophosphamide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'amylose systémique à chaîne légère nouvellement diagnostiquée, et qu'il est remboursé en France depuis juin 2022. Le besoin non satisfait devrait être couvert par ce nouveau schéma thérapeutique incluant VELCADE® et cette situation pose la question de l'intérêt du maintien du CPC actuel.

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.