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

Résumé du rapport final

Période du 02/04/2015 au 15/11/2024

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 autorisations d'accès compassionnel (AAC) 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.

Considérant l'évolution de la stratégie thérapeutique et la commercialisation d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une autorisation de mise sur le marché dans l'indication thérapeutique mentionnée dans ce CPC, en association au bortezomib notamment, une décision de l'ANSM portant abrogation du CPC des médicaments Velcade 1 mg et 3,5mg poudre pour solution injectable et des médicaments du même groupe générique a été publiée sur leur site le 08/11/2024 et appliquée à compter du 15/11/2024.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Du 02/04/2015 au 15/11/2024, 12 patients au total ont été inclus dans ce CPC. Le premier patient a été inclus le 28/05/2015.

Caractéristiques générales 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 02 avril 2015 et le 15 novembre 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. Conditions d'utilisation du médicament

À l'exception de l'indication européenne et du schéma posologique, les instructions d'utilisation de Velcade® dans ce CPC sont similaires à celles de l'AMM, notamment en ce qui concerne les contre-indications, les modalités de suivi des patients, et la méthode d'administration. Les effets indésirables attendus sont également similaires. Le médecin prescrivait Velcade® dans le cadre de ce CPC doit donc consulter les RCP correspondantes à l'AMM et ses mises à jour sur le site : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.

c. Données nationales de pharmacovigilance

Patients inclus dans le CPC

Du 02-AVR-2015 au 15-NOV-2024, douze (12) patients ont été inclus par des pharmaciens ou des médecins dans le cadre du CPC VELCADE®. Durant cette période, deux (2) cas de pharmacovigilance ont été rapportés. Les deux patients concernés ont présenté une progression de l'amylose menant à leur décès, sans lien établi avec l'administration de VELCADE®.

Patients non inclus dans le CPC

Les cas de PV reçus entre le 02-AVR-2015 et le 15-NOV-2024, avec une indication pour le bortezomib codée avec les termes "amylose" ou "amylose primaire" ou "néphrocalcinose" ont été sélectionnés pour analyse, bien qu'aucune précision concernant l'inclusion dans le CPC VELCADE® n'ai été fournie.

Selon ces critères, cinq cent quarante-quatre (544) cas de PV, correspondant à mille cent quatre-vingt-dix (1190) événements indésirables ou situations particulières ont été sélectionnés. Cela inclut soixante-deux (62) cas de PV évalués comme graves, correspondant à deux cent quatorze (214) événements indésirables ou situations spéciales. Parmi eux, sept (7) cas concernent des événements indésirables d'évolution fatale.

La grande majorité des cas rapportés (479 sur 544) concernent des situations spéciales sans événements indésirables associés. Les événements rapportés dans les cas restants (65 sur 544) ont été considérés comme attendus, ou ont été rapportés de manière isolée, avec des informations limitées et/ou une cause alternative plausible pour la survenue de l'événement.

L'évaluation de ces données n'a pas révélé de nouveau problème de sécurité qui serait spécifiquement associé à l'utilisation du bortezomib dans l'indication du CPC. De manière générale, ces données sont conformes au profil de sécurité connu du bortezomib.

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® (bortezomib) 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 bortezomib, 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®

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.