

**Recommandation temporaire d'utilisation (RTU)  
VELCADE 1 mg poudre pour solution injectable,  
VELCADE 3,5 mg poudre pour solution injectable  
dans le traitement de l'amylose AL non-IgM et de la maladie  
de Randall**

**Résumé du rapport périodique N°3  
Période du 04/03/2017 au 01/04/2018**

**Période totale couverte depuis le début de la RTU :  
02/04/2015 au 01/04/2018**

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

**27 Avril 2018**

## RESUME

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

Velcade® est autorisé dans l'Union Européenne depuis avril 2004 et est commercialisé en France depuis juin 2004.

Dans le cadre de son AMM, Velcade® est indiqué :

- en monothérapie ou en association à la doxorubicine liposomale pégylée ou à la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en progression, ayant reçu au moins 1 traitement antérieur et ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.
- en association au melphalan et à la prednisone, pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple non traité au préalable, non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.
- en association à la dexaméthasone, ou à la dexaméthasone et au thalidomide, pour le traitement d'induction des patients adultes atteints de myélome multiple non traité au préalable, éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.
- en association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau non traité au préalable, pour lesquels une greffe de cellules souches hématopoïétiques est inadaptée.

La présente RTU, octroyée par l'ANSM le 02/03/2015, vise à encadrer la prescription de la spécialité Velcade® dans des indications autres que celles de l'AMM, à savoir ***“Traitement des patients adultes atteints d'une amylose AL non IgM ou d'une maladie de Randall, en association à une autre chimiothérapie.”***

Le premier rapport périodique décrivait les données collectées dans le cadre de cette RTU sur la période allant du 02/04/2015 au 04/03/2016.

Le second rapport incluait les données complémentaires collectées sur la période allant du 05/03/2016 au 03/03/2017.

Le présent rapport inclut les données complémentaires collectées sur la période allant du 04/03/2017 au 01/04/2018.

### **POPULATION DES PATIENTS ET PRESCRIPTEURS**

Depuis le précédent rapport, deux nouveaux patients ont été inclus dans cette RTU sur la période allant du 04/03/2017 au 01/04/2018.

Du 02/04/2015 au 01/04/2018, **9 patients** au total ont été inclus dans cette RTU par 8 médecins exerçant dans 8 hôpitaux. Le premier patient a été inclus le 28/05/2015.

## CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ET DE LA MALADIE A L'INITIATION DU TRAITEMENT

Le diagnostic d'amylose AL non IgM a été fait chez tous les patients inclus dans la RTU. Aucun patient avec un diagnostic de syndrome de Randall n'a été inclus dans la RTU.

Cette population à prédominance féminine (77.8%) était âgée de 61 à 85 ans.

De l'avis des médecins, selon les critères de la Mayo Clinic, 6 patients avaient une maladie au stade III, 1 patient avait une maladie au stade II, et 2 patients avaient une maladie au stade I.

Les dépôts amyloïdes étaient de type  $\lambda$  chez 5 patients, et de type  $\kappa$  chez 2 patients. Chez un patient les deux types étaient documentés par le médecin mais la chaîne légère impliquée semble être le type  $\lambda$  (selon les données disponibles et confirmation par le médecin). Le type de dépôts n'était pas documenté chez le dernier patient.

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

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

Concernant le statut thérapeutique, 5 patients n'avaient jamais été traités avant la RTU, 2 patients présentaient une rechute, et 2 patients avaient présenté une réponse insuffisante aux traitement(s) antérieur(s).

Les médecins ont indiqué dans le formulaire d'initiation du traitement que le traitement par Velcade® serait administré :

- à la dose de 1,3 mg/m<sup>2</sup>, par voie sous-cutanée, chez tous les patients,
- à un rythme hebdomadaire pour 8 d'entre eux, et bi-hebdomadaire pour le dernier patient,
- avec un cycle de traitement de 28 jours chez 4 patients et de 35 jours chez 5 patients,
- en association avec la dexaméthasone et le cyclophosphamide chez 7 patients, la dexaméthasone et le melphalan chez un patient, et avec la dexaméthasone seulement chez le dernier patient.

## DONNEES DE SUIVI

Dans le premier rapport, les données de suivi n'étaient disponibles que pour un patient qui s'était présenté à deux visites de suivi.

Dans le second rapport, des données de suivi complémentaires étaient disponibles pour deux patients dont une fiche d'arrêt de traitement précisant le décès d'un patient et une visite de suivi n°1 pour un autre patient.

Dans le troisième rapport, des données de suivi complémentaires sont disponibles pour deux patients : suite du suivi du patient ayant effectué précédemment la 1<sup>ère</sup> visite de suivi et visites de suivi n°1-n°2-n°3-n°4 pour 1 autre patient.

Selon les données recueillies :

➤ 1 patient (pour lequel le traitement par Velcade® a été initié à l'inclusion dans la RTU) avait déjà reçu 2 cycles lorsqu'il s'est présenté à la 2<sup>ème</sup> visite de suivi, la

prescription a été renouvelée selon le même schéma posologique. Velcade® était prescrit en association avec le cyclophosphamide. Concernant les paramètres biologiques, une diminution de 81,1 % du pic monoclonal a été rapportée. Une augmentation du taux de NT-proBNP associée à une baisse de la hs-troponin T atteignant une valeur de 0,017 µg/L, proche de la valeur seuil (0,070 µg/L), a été rapportée. Aucune modification des paramètres de la fonction rénale n'a été observée. Pour ce patient, la réponse clinique a été évaluée à la fin du 2<sup>ème</sup> cycle de traitement. Une réponse hématologique partielle a été rapportée. De plus, et malgré une augmentation du taux de NT-proBNP, le médecin a rapporté une réponse cardiaque. Aucune réponse rénale ou hépatique n'a été observée

➤ 1 patient s'est présenté à sa visite de suivi, après 3 cycles de traitement, et la prescription a été renouvelée à la même dose mais pour un cycle de 40 jours. Velcade® était prescrit en association avec cyclophosphamide/ dexaméthasone et ce patient recevait concomitamment du valaciclovir. Concernant les paramètres biologiques, une diminution de 75% du pic monoclonal a été observée après 3 cycles de traitement. Une augmentation de 25,7% du taux de NT-proBNP a été observée après 1 cycle de traitement atteignant 115% à la fin du 3<sup>ème</sup> cycle selon les données rapportées. Une baisse de la hs-troponin T atteignant des valeurs inférieures à la valeur seuil (0,070 µg/L) ont été rapportées après 1 cycle (0,033 µg/L) et après 3 cycles de traitement (0,036 µg/L). Une diminution de la créatininémie a été observée avec une valeur dans les normes à l'issue des 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> cycle de traitement (respectivement 6.11 mg/L et 7.92 mg/mL). Une réponse hématologique partielle a été rapportée par le médecin à l'issue des 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> cycle de traitement par Velcade®. Ce patient a définitivement arrêté le traitement par Velcade® pour surmenage psychique après avoir reçu 7 cycles sur une période de 44 semaines.

➤ 1 patient s'est présenté à sa 1<sup>ère</sup> visite de suivi, après 1 cycle de traitement, la dose de Velcade® a été diminuée de 1,3 mg/m<sup>2</sup> à 1,0 mg/m<sup>2</sup> du fait de l'âge avancé du patient. Un arrêt de traitement temporaire de 1 semaine a été décidé lors de la 4<sup>ème</sup> visite de suivi, soit à la fin du 3<sup>ème</sup> cycle de traitement, en raison d'une asthénie. Le patient poursuit actuellement son traitement. Concernant les paramètres biologiques, les valeurs du pic monoclonal après 2 et 3 cycles de traitement étaient deux fois plus élevées que la valeur initiale. Une augmentation de 35% du BNP a été rapportée au décours du 1<sup>er</sup> cycle de traitement, suivie d'une diminution de 26% et 29% à la fin des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> cycle de traitement. Une diminution de 25% de la créatininémie est survenue à la fin des 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> cycle de traitement (15% à la fin du 2<sup>ème</sup> cycle). Aucune réponse hématologique n'a été rapportée à la fin du 1<sup>er</sup> cycle de traitement. La réponse clinique n'a pas été évaluée à l'issue des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> cycle de traitement par Velcade®.

#### Arrêt définitif de traitement

Un arrêt définitif du traitement par Velcade® a été rapporté chez 4 patients, dont un patient pour lequel des fiches de suivi ont été reçues. Les raisons d'arrêt étaient les suivantes :

- décès d'un patient lié à une progression de la maladie après 3 cycles de traitement,
- décès d'un patient lié à une progression de la maladie après 5 cycles de traitement,
- réponse rénale insuffisante après 3 cycles de traitement,
- épuisement psychique après 7 cycles de traitement.

## PHARMACOVIGILANCE

### Analyse periodique

Du 01-MAR-2017 au 01-AVR-2018, aucun nouveau cas de pharmacovigilance ni aucun suivi n'a été reçu concernant les neuf (9) patients inclus dans la RTU.

Du 01-MAR-2017 au 01-AVR-2018, cinq (5) nouveaux cas de pharmacovigilance ont été reçus via l'ANSM sans spécification d'inclusion dans la RTU Velcade® mais avec une indication correspondant au cadre de la RTU. Ces 5 cas incluaient 13 évènements indésirables (EIs) : 2 insuffisances cardiaques, 1 choc cardiogénique, 1 syndrome cardiorénal, 1 fraction d'éjection diminuée, 1 accident ischémique cérébral, 1 rash maculopapuleux et 6 utilisations hors-AMM. Parmi ces 13 évènements, 7 sont des EIs graves : la relation de causalité avec Velcade® était jugée par les notificateurs comme possible pour 4/7 EIs et douteuse pour 3/7 EIs.

Durant cette période un cas de décès a été rapporté.

### Analyse cumulative

Du 02-AVR-2015 au 01-AVR-2018, 9 patients ont été inclus dans la RTU. Pendant cette période, 2 cas de pharmacovigilance concernant 2 de ces 9 patients ont été reçus : ces deux patients sont décédés d'une progression de leur amylose.

Douze (12) autres cas ont été reçus via l'ANSM et un cas a été adressé directement par un médecin. Aucune spécification sur l'inclusion dans la RTU Velcade® n'a été fournie.

Au total, du 02-AVR-2015 au 01-AVR-2018, 14 cas ont été identifiés avec Velcade® utilisé comme traitement de l'amylose. Parmi ces 14 cas, 2 cas ont été identifiés comme faisant partie de la RTU et les 12 autres cas ont été reçus de la part d'autres notificateurs (ANSM, médecin). Les 14 cas confirmés médicalement ont été jugés graves et correspondent à un total de 52 évènements incluant 30 évènements graves.

Parmi ces 52 évènements rapportés entre le 02-AVR-2015 et le 01-AVR-2018 :

- 30/52 EIs étaient considérés comme graves (58 %).
- 22/52 AEs étaient considérés comme non-graves (42 %).

Durant cette période cumulative, 15 évènements conduisant au décès ont été rapportés, chez 5 patients. A noter qu'un cas issu de la littérature a été inclus parmi ces 5 cas de décès, bien qu'il soit survenu avant le début de la RTU (mars 2014), celui-ci ayant été porté à la connaissance du laboratoire pendant la période de la RTU.

### Conclusion sur la balance benefices/risques de Velcade® dans le cadre de la RTU

Depuis le début de la RTU, considérant le faible nombre de cas rapportés, aucune évaluation robuste du profil de tolérance de Velcade® dans le traitement de l'amylose AL non IgM n'a pu être faite.

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