

**VELCADE® 1 mg et 3,5 mg, poudre pour solution injectable**  
**RESUME DU 1<sup>er</sup> RAPPORT ANNUEL DE LA RECOMMANDATION TEMPORAIRE**  
**D'UTILISATION (RTU)**  
**Période du 02/04/2015 au 04/03/2016**

## **INTRODUCTION**

Velcade® 1 mg et 3,5 mg, poudre pour solution injectable est un inhibiteur du protéasome ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'Union Européenne depuis avril 2004.

Dans le cadre de son AMM, Velcade® est autorisé pour le traitement du myélome multiple (en première ligne de traitement ou en cas de progression de la maladie) et le traitement du lymphome à cellules du manteau non traité au préalable chez les patients pour lesquels une greffe de cellules souches hématopoïétiques est inadaptée.

Le 02 mars 2015, l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé (ANSM) a accordé une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) afin d'encadrer la prescription de 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 résumé du premier rapport annuel de suivi de la RTU décrit les données collectées entre le 02 avril 2015, date du démarrage de la RTU, et le 04 mars 2016. Il est à noter que très peu de données ont été collectées puisque seulement 7 patients ont été inclus dans la RTU et que des suivis ont été documentés pour l'un d'entre eux uniquement.

## **POPULATION DE PATIENTS TRAITES DANS LE CADRE DE LA RTU**

Entre le 02 avril 2015 et le 04 mars 2016, **sept patients** ont été inclus dans la RTU. Le premier patient a été inclus dans la RTU le 28 mai 2015.

### **Caractéristiques des patients et de leur maladie au moment de l'initiation du traitement par Velcade®**

Tous les patients inclus dans la RTU étaient atteints d'une amylose AL non-IgM. Aucun patient n'était atteint de la maladie de Randall.

La majorité des patients (85,7%) était des femmes. L'âge des patients allait de 61 ans à 85 ans.

D'après l'évaluation des médecins, cinq patients avaient une maladie de stade III, un patient avait une maladie de stade II et un patient avait une maladie de stade I selon les critères de la Mayo Clinic.

Les dépôts de type amyloïdes étaient de type  $\lambda$  chez quatre patients, de type  $\kappa$  chez deux patients et n'ont pas été documentés chez un patient.

Tous les patients avaient un ou plusieurs organes présentant des dépôts. Le cœur et les reins étaient les atteintes cliniques le plus fréquemment rapportées.

Quatre patients présentaient une amylose associée à une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) et les trois autres patients présentaient une amylose associée à un myélome asymptomatique.

Trois des patients inclus dans la RTU n'avaient jamais été traités auparavant, deux des patients étaient en rechute et deux autres patients avaient présenté une réponse insuffisante au(x) traitement(s) antérieur(s).

Les médecins ont indiqué dans la fiche d'initiation 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
- au cours d'un cycle de traitement de 28 jours pour quatre patients et de 35 jours pour trois patients,
- une fois par semaine chez six patients et deux fois par semaine chez un patient,
- en association à la dexaméthasone et au cyclophosphamide chez six patients et en association au melphalan et à la dexaméthasone chez un patient.

### Suivi des patients dans le cadre de la RTU

Seules deux fiches de suivi ont été envoyées au laboratoire. Ces fiches concernaient le même patient et correspondaient respectivement au suivi après le premier et le second cycle de traitement.

D'après les données collectées, Velcade® a été prescrit chez ce patient en association au cyclophosphamide pendant les deux premiers cycles de traitement. Dans la seconde fiche de suivi correspondant au suivi après le deuxième cycle de traitement, le médecin a indiqué qu'il renouvelait sa prescription par Velcade® pour le troisième cycle de traitement en conservant le même schéma posologique.

Aucune modification de dose de Velcade® ni d'arrêt temporaire n'a été signalé au laboratoire pour ce patient lors des deux premiers cycles de traitement.

Les paramètres biologiques de ce patient ont été rapportés au laboratoire après le deuxième cycle de traitement uniquement : une diminution de 81,1% du pic monoclonal, une augmentation du taux de NT-proBNP ainsi qu'une diminution significative du taux de hs-troponine T ont été observées. Aucune modification des paramètres de la fonction rénale n'a été observée.

A la fin du deuxième cycle de traitement, le médecin a évalué que son patient présentait une réponse hématologique partielle et une réponse cardiaque (malgré l'augmentation du taux de NT-proBNP).

### Arrêt définitif de traitement

Entre le 02 avril 2015 et le 04 mars 2016, 2 arrêts définitifs de traitement ont été rapportés au laboratoire. Le traitement par Velcade® a été arrêté pour les raisons suivantes :

- réponse rénale jugée insuffisante après 3 cycles de traitement
- décès lié à une progression de la maladie après 5 cycles de traitement.

## **DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE**

Entre le 02 avril 2015 et le 04 mars 2016, un cas de pharmacovigilance a été identifié par le laboratoire parmi les sept patients inclus dans la RTU pour le traitement d'une amylose AL non-IgM. Ce cas de pharmacovigilance concernait un patient ayant présenté une progression de la maladie d'issue fatale. (Cette information a déjà été rapportée dans la partie – arrêt définitif du traitement).

En complément des données rapportées dans le cadre de la RTU, il a été remonté à Janssen France quatre cas spontanés de pharmacovigilance concernant des patients atteints d'amylose ayant été traités par Velcade® (en association à d'autres médicaments) en dehors du cadre de la RTU. Le type d'amylose n'était pas précisé.

Ces quatre cas ont été transmis par l'ANSM au laboratoire et concernaient 2 patients (3 cas parmi 4 sont relatifs à un même patient). L'un des 2 patients a présenté plusieurs effets indésirables d'évolution fatale (perforation diverticulaire, diverticulite et choc septique), dont le lien de causalité avec Velcade®

a été considéré comme douteux. L'autre patient a présenté une insuffisance cardiaque aiguë dont le lien de causalité a été considéré douteux.

Considérant le faible nombre de cas identifiés pour l'analyse de la tolérance au cours de la période couverte par ce rapport, aucune évaluation significative du profil de tolérance de Velcade® pour le traitement de l'amylose n'a pu être faite.

Par ailleurs, au cours de cette période, aucune information n'a été rapportée à Janssen France concernant l'utilisation de Velcade® dans le traitement de la maladie de Randall.