AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE

Giltéritinib (ASP2215) 40 mg, comprimés

RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE FINAL

Période du 18 septembre 2019 au 08 janvier 2020

I. Introduction

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a accordé le 18/09/2019 une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte à Astellas pour le giltéritinib 40 mg, comprimés, dans l'indication : « Traitement des patients ayant une Leucémie Aigüe Myéloïde (LAM) avec mutation FLT3 (FMS-Like tyrosine kinase 3) :

- en rechute
 - o à partir de la 3e ligne
 - o à partir de la 2e ligne chez des adultes non éligibles à une chimiothérapie intensive de rattrapage
- réfractaires».

Cette ATU de cohorte (ATUc) a débuté le 8 octobre 2019, date d'inclusion du premier patient.

Giltéritinib 40 mg, comprimés a obtenu une autorisation dans l'Union Européenne par décision de la Commission Européenne datée du 24 octobre 2019, dans l'indication en monothérapie chez les adultes présentant une leucémie aiguë myéloïde (LAM) en rechute ou réfractaire porteurs d'une mutation du gène FLT3.

Ce résumé couvre les données recueillies dans le cadre du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) chez les patients inclus dans l'ATUc sur la période du 18 septembre 2019 au 08 janvier 2020 (date de fin de l'ATUc définie en accord avec l'ANSM).

II. Données recueillies dans le cadre de l'ATU de cohorte

II.1. Données cliniques et démographiques recueillies

22 demandes d'accès au traitement ont été reçues et 15 patients ont été inclus en accord avec les critères d'éligibilité du PUT. De plus, 10 patients recevant déjà giltéritinib dans le contexte de l'ATU nominative, ont été inclus directement dans l'ATUc lors des renouvellements de traitement. Au total, 25 patients ont été inclus dans l'ATUc. Parmi ces 25 patients inclus, 20 ont été traités et exposés au traitement (une commande et/ou une fiche de suivi a été reçue).

Parmi les 10 patients passés de l'ATUn à l'ATUc, 5 (50 %) étaient des femmes. Les patients avaient un âge médian de 69 ans (intervalle : 40-76) et un poids médian de 73 kg (intervalle : 56-177). L'indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) était de 0 chez 3 patients, de 1 chez 6 patients et de 2 chez 1 patient.

Tous les patients passés de l'ATUn à l'ATUc avaient un diagnostic de LAM avec mutation FLT3 selon la classification de l'OMS confirmé par anatomopathologie au sein de l'établissement en charge du traitement. La présence d'une mutation FLT3 (ITD et/ou TKD [D835/I836]) était confirmée dans la moelle osseuse ou le sang périphérique.

Parmi les patients passés de l'ATUn à l'ATUc :

- 1 patient avait une LAM en rechute (avec ou sans greffe de cellules souches hématopoïétiques [GCSH]) et recevait le giltéritinib dans le cadre de sa quatrième ligne de traitement.
- 2 patients avaient une LAM en rechute (avec ou sans GCSH) et recevaient le giltéritinib dans le cadre de leur troisième ligne de traitement.
- 5 patients avaient une LAM en rechute (avec ou sans GCSH) et recevaient le giltéritinib dans le cadre de leur deuxième ligne de traitement.
- 2 patients avaient une LAM réfractaire.

Un patient avait des antécédents médicaux de troubles sanguins, syndrome myélodysplasique.

Un patient avait des antécédents de leucémie au niveau du système nerveux central.

Des données à l'inclusion sont disponibles pour 10 des 20 patients traités (patients nouvellement traités dans le cadre de l'ATUc et pour lesquels une demande d'accès a été renseignée).

Les caractéristiques principales de ces patients atteints d'une LAM avec mutation du gène FLT3 dans la moelle osseuse ou le sang périphérique, sont les suivantes :

- Il y avait 5 hommes et 5 femmes ;
- L'âge médian était de 65,5 ans (25 – 75) ;
- Le poids médian était de 75 kg (52 – 98) ;

- 2 patients avaient un score ECOG de 0, 6 patients avaient un score ECOG de 1 et 1 patient avait un score ECOG de 2 (score inconnu pour un patient).
- 7 patients étaient atteints d'une LAM en rechute et le giltéritinib était la 3^e ligne de traitement ou plus pour 5 d'entre eux ou la 2^e ligne de traitement pour les 2 autres.
- 2 patients étaient atteints d'une LAM réfractaire (information inconnue pour 1 patient) ;
- L'ancienneté médiane du diagnostic de LAM était de 8,5 ans (2,0 – 25,2) (information inconnue pour 1 patient) ;
- 2 patients avaient des antécédents de troubles hématologiques (lymphome à cellules B et myélofibrose primitive) ;
- Les patients avaient déjà reçu un nombre médian de 3 traitements (2 – 5) pour leur LAM. Tous avaient reçu des analogues de la pyrimidine et 8 avaient reçu des anthracyclines.

Données de suivi

Concernant l'état clinique des patients au suivi, un patient avait un score ECOG de 0, 5 patients avaient un score ECOG de 1 et 3 patients avaient un score ECOG de 2 (score inconnu pour 11 patients).

Exposition au traitement

Selon les informations renseignées via les fiches de suivi et d'arrêt de traitement, la durée médiane de traitement par giltéritinib 40 mg pour les 20 patients traités était de 25,5 jours (6 à 60 jours) (information inconnue pour 12 patients).

10 patients ont commencé leur traitement par giltéritinib à la posologie de 120 mg par jour et un patient à la posologie de 80 mg par jour en raison d'un intervalle QTcF < à 480 ms (information inconnue pour 9 patients).

Le traitement a été temporairement arrêté chez 3 patients pour les raisons suivantes : suspicion de syndrome de différenciation, une allogreffe et sepsis / fièvre / cytopénie.

Le traitement a été définitivement arrêté chez 9 patients pour les raisons suivantes : 2 pour progression de la maladie, 6 pour décès non relié au giltéritinib et un événement indésirable (altération de l'état général et dénutrition non relié au giltéritinib).

Les causes des décès sont les suivantes : 2 cas de progression de la maladie, un cas de choc septique, un cas de décompensation cardiaque / sepsis / syndrome de détresse respiratoire aiguë, un cas d'événement indésirable lié à la réinjection de lymphocytes du donneur, un cas de défaillance multiviscérale secondaire à une aspergillose pulmonaire invasive et un sepsis sévère.

Réponse au traitement

Selon les médecins, le traitement a été bénéfique pour 7 patients et non bénéfique pour 2 (information inconnue pour 11 patients).

La réponse au traitement a été évalué chez 4 patients : 1 patient avec réponse complète ou réponse complète avec récupération hématologique incomplète ou réponse complète avec récupération incomplète des plaquettes et 4 patients réfractaires. A noter que la réponse au traitement et le bénéfice du traitement sont deux évaluations différentes. Pour un patient, le médecin a considéré le traitement comme cliniquement bénéfique mais a évalué la réponse comme réfractaire.

II.2. Données de pharmacovigilance sur la période

Au cours de l'ATU de cohorte, 3 cas de pharmacovigilance concernant 3 patients, ont été rapportés. Tous ont été considérés comme graves. Aucun cas relié d'issue fatale n'a été rapporté. Ces 3 cas comprenaient 10 effets indésirables (EI). Tous ont été considérés comme graves : anémie (3), cholécystite (1), chondrocalcinose (1), intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme (1), péricardite (1), polyarthrite aiguë (1), sepsis (1), thrombopénie (1).

Un patient de sexe masculin a présenté une cholécystite et un sepsis après un jour de traitement. Le patient a reçu un diagnostic de cholécystite aiguë dans un contexte de calculs avec septicémie due à trois micro-organismes détectés dans les cultures sanguines. Le patient a été traité par antibiotiques et la chambre implantable a été retirée. Il a également présenté un allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme après 6 jours de traitement. Les résultats d'analyses biologiques ont montré une élévation de la troponine à 440 et la correction de l'hypomagnésémie a pu contribuer à l'allongement de l'intervalle QT. Le taux initial de magnésium était de 0,66 mmol/L avec une plage normale de 0,66-1,07 mmol/L. Le patient n'a pas été traité pour cet événement. Le giltéritinib a été interrompu et repris à une posologie réduite. Le patient a récupéré de ces événements. Ces événements ont été évalués comme graves. L'événement de cholécystite a été évalué non relié au giltéritinib en raison des calculs sous-jacents et de la chambre implantable. L'événement de sepsis a été évalué non relié au giltéritinib en raison de la LAM sous-jacente et de la cholécystite. L'événement d'allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme a été évalué relié au giltéritinib sur la base de la relation temporelle.

Une patiente a présenté une chondrocalcinose, une anémie et une péricardite à une date inconnue après l'instauration du traitement. Elle a présenté tout d'abord une anémie sévère traitée au moyen d'une transfusion. Elle a ensuite présenté une péricardite. Le traitement par giltéritinib a été interrompu. La patiente a présenté à nouveau une anémie sévère et par la suite une chondrocalcinose. Tous ces événements ont été évalués comme graves. La patiente a récupéré de l'anémie et de la péricardite mais pas de la chondrocalcinose. L'événement de péricardite a été évalué relié au giltéritinib sur la base de la relation temporelle et du profil connu du médicament. Les événements d'anémie et de chondrocalcinose ont été respectivement évalués possiblement et probablement reliés au giltéritinib par le médecin. Astellas a évalué les événements d'anémie et de chondrocalcinose non reliés au giltéritinib en raison de la physiopathologie prolongée de la chondrocalcinose, qui suggérerait une survenue de la maladie antérieure au traitement par giltéritinib, et compte tenu du fait que la leucémie aiguë myéloïde constitue une étiologie alternative probable de l'anémie.

Un patient de sexe masculin a présenté une anémie et une polyarthrite 3 mois après l'instauration du traitement. Un mois plus tard, il a présenté une thrombopénie de grade 4. Il a été hospitalisé pour des transfusions (plaquettes et érythrocytes). Il a reçu des transfusions au cours des mois suivants. Tous ces événements ont été évalués comme graves. Le patient a récupéré de la polyarthrite et la récupération est en cours pour l'anémie et la thrombopénie. Les événements ont été évalués possiblement reliés au traitement.

Événements fatals qui n'ont pas été rapportés comme effets indésirables :

- Une patiente a présenté un choc septique 13 jours après l'instauration du giltéritinib, qui a entraîné l'interruption du traitement. La patiente est décédée 3 jours plus tard. Selon le médecin, l'événement était non relié au giltéritinib.
- Une patiente a présenté une décompensation cardiaque, un sepsis et un syndrome de détresse respiratoire aiguë à une date inconnue. La patiente est décédée 20 jours après l'instauration du traitement par giltéritinib. Selon le médecin, les événements ont été évalués comme étant graves et non reliés au giltéritinib.
- Une patiente a présenté une progression de la maladie ayant entraîné le décès 1,5 mois après l'instauration du traitement par giltéritinib.

- Une patiente a présenté un événement indésirable lié à une réinjection de lymphocytes d'un donneur, qui a entraîné le décès 3 mois après l'instauration du traitement par giltéritinib. Selon le médecin, l'événement était non relié au giltéritinib.
- Un patient a présenté une progression de la maladie ayant entraîné le décès 1 mois après l'instauration du traitement par giltéritinib.
- Une patiente a présenté une défaillance multiviscérale secondaire à une aspergillose pulmonaire invasive et un sepsis sévère ayant entraîné le décès 1,5 mois après l'instauration du traitement par giltéritinib. Selon le médecin, les événements étaient non reliés au giltéritinib.

Conclusion

Au cours de l'ATU allant du 18/09/2019 au 08/01/2020, 25 patients ont été inclus dont 10 recevant déjà le giltéritinib dans le cadre d'une ATU nominative. Parmi ces patients, 20 ont été traités.

3 cas de pharmacovigilance concernant giltéritinib ont été rapportés. Tous ont été considérés comme graves. Aucun cas relié d'issue fatale n'a été rapporté.

Aucun signal de tolérance n'a été détecté et les données de sécurité sont cohérentes avec le profil de sécurité connu du giltéritinib. Le rapport bénéfice / risque reste inchangé.