

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE FINAL CRIZANLIZUMAB

Période du 12/10/2020 au 28/02/2021

I. Introduction

Crizanlizumab, 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion a bénéficié d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte, octroyée le 28 août 2020, encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) dans l'indication :

« Prévention des crises vaso-occlusives récurrentes chez les patients atteints de drépanocytose âgés de 16 ans et plus, ne pouvant être inclus dans un essai clinique en cours et pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée. Il peut être administré en association avec de l'hydroxyurée/de l'hydroxycarbamide (HU/HC) ou en monothérapie chez les patients chez qui le traitement par HU/HC est inapproprié ou inadéquat ».

L'ATU de cohorte a débuté le 12 octobre 2020 et a pris fin le 27 janvier 2021. Ce rapport a couvert une seule période qui s'étend du 12 octobre 2020 au 28 février 2021 (date de fin de collecte de données).

La Commission Européenne a octroyé une AMM conditionnelle à Adakveo® (crizanlizumab) le 28 octobre 2020 dans l'indication : « prévention des crises vaso-occlusives récurrentes (CVO) chez les patients atteints de drépanocytose âgés de 16 ans et plus. Il peut être administré en association avec de l'hydroxyurée/de l'hydroxycarbamide (HU/HC) ou en monothérapie chez les patients chez qui le traitement par HU/HC est inapproprié ou inadéquat ».

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

II.1. Données cliniques et démographiques recueillies

II.1.a. Sur la période considérée

Trente-et-un (31) patients ont été inclus et traités avec crizanlizumab (le traitement a été fourni par le laboratoire) dans 18 centres. L'initiation du traitement était confirmée pour 26/31 (83,9 %) patients.

Sur les 31 patients inclus et traités, 17 (54,8 %) bénéficiaient précédemment du traitement crizanlizumab en ATU nominative (ATUn) et ont intégré l'ATU de cohorte sur la période.

Deux patients ont définitivement arrêté le traitement : une femme de 19 ans en raison d'un effet thérapeutique non satisfaisant, un homme de 33 ans ayant souhaité interrompre le traitement.

Caractéristiques des patients traités à l'initiation :

Une majorité de femmes ont été incluses et traitées (19/31, 61,3 %).

L'âge médian (Q1 ; Q3) était 23,3 (20,4 ; 34,3) ans. La majorité des patients étaient adultes dont 18/31 (58,1 %) avaient entre [18-30[ans et 3/31 (9,7 %) patients avaient entre [16-18[ans.

Tous les patients ont eu au moins une crise vaso-occlusive (CVO) ayant nécessité une prise en charge hospitalière dans les 12 mois précédant l'initiation du traitement, avec en médiane (Q1 ; Q3), 6,0 (4,0 ; 9,0) CVO par patient.

- Huit (8)/31 (25,8 %) patients ont eu un syndrome thoracique aigu et 6/31 (19,4 %) ont eu [2-4] syndromes thoraciques aigus.
- Parmi les hommes, 1/11 (9,1 %) patient présentait des crises de priapisme.

Traitements antérieurs de la maladie :

Tous les patients avaient reçu un traitement antérieur par HU/HC, d'une durée médiane (Q1 ; Q3) de 5,0 (2,5 ; 10,0) ans.

Pour 24/31 (77,4 %) patients le traitement était toujours en cours et le médecin avait prévu de le maintenir à l'initiation du crizanlizumab.

- Pour 7/31 (22,6 %) patients le traitement HU/HC était arrêté : pour intolérance (5 patients), par manque d'efficacité (1 patient) et en raison d'un projet de paternité (1 patient).

Deux (2)/31 (6,5 %) patients avaient reçu un traitement avec la L-glutamine (L-Glu). Pour ces 2 patients, le traitement L-Glu était arrêté à l'initiation de crizanlizumab : pour manque d'efficacité (1 patient), pour mauvaise observance (1 patient).

Un patient avait reçu du Kardégic®.

Quinze (15)/31 (48,4 %) patients avaient suivi un programme d'échange transfusionnel.

- Pour 14 d'entre eux une date de fin de programme était indiquée, la durée médiane (Q1 ; Q3) était de 1,5 (1,0 ; 3,0) ans.

Durée sous traitement :

La durée médiane (Q1 ; Q3) de traitement depuis l'initiation (incluant les patients initiés en ATU), des patients exposés pour lesquels la donnée est disponible (N=19), était de 2,4 (1,4 ; 4,1) mois, la durée moyenne [Min ; Max] était de 3,4 mois [0,5 ; 10,2].

Evolution de la maladie sous traitement :

Depuis l'initiation du traitement, le nombre médian (Q1 ; Q3) de CVO ayant nécessité une prise en charge hospitalière était de 1,0 (0,0 ; 5,0) (sur 17 patients pour lesquels la donnée a été rapportée), 11 patients ont eu au moins une CVO, 3 patients ont eu au moins un syndrome thoracique aigu et 1 patient a eu des crises de priapismes.

II.1.b. En cumulé

Non applicable car il s'agit du premier et dernier rapport périodique.

II.2. Données de pharmacovigilance sur la période et en cumulé

II.2.a. Sur la période considérée

Deux cas d'effets indésirables survenus chez 2 patients ont été rapportés sur la période :

- Un patient ayant présenté un effet indésirable (EI) grave relié au traitement : infection à *Pseudomonas*,
- Un patient ayant présenté 3 EI non-graves reliés au traitement : nausées, douleur dorsale et urticaire.

Aucun effet indésirable n'a conduit à une modification, une interruption ou un arrêt définitif du traitement sur la période.

Trois patients ont reçu la 3^{ème} perfusion à la Semaine 4 au lieu de la Semaine 6, sans conséquence sur la tolérance du produit selon les informations disponibles.

Aucun cas d'évolution fatale n'a été rapporté.

II.2.b. En cumulé

Non applicable car il s'agit du premier et dernier rapport périodique.

III. **Conclusion**

Sur la période couverte par ce rapport, 31 patients atteints de drépanocytose ont été inclus dans l'ATU de cohorte pour le traitement de prévention des crises vaso-occlusives récurrentes. Au total 26 patients ont été exposés au traitement crizanlizumab dont 17 bénéficiaient préalablement du crizanlizumab en ATU puis ont intégré l'ATUc.

Le profil de tolérance de crizanlizumab reste similaire à celui observé dans les essais cliniques et aucun signal de pharmacovigilance n'a été identifié à travers les données de cette ATU. Le rapport bénéfice-risque de crizanlizumab demeure favorable dans les conditions d'utilisations décrites dans le PUT.