

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE

Résumé du premier rapport de synthèse périodique de l'ATU nominative protocolisée IDHIFA® (énasidenib)

Période du 15 juin 2020 au 14 décembre 2020

I. Introduction

IDHIFA®, énasidenib (DCI), 50 mg et 100 mg, comprimés pelliculés, bénéficie d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative (ATUn) depuis le 8 juin 2017 dans la Leucémie Aiguë Myéloïde en Rechute ou Réfractaire (LAM R/R). Depuis le 15 juin 2020, cette ATUn est encadrée par un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) approuvé par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Le PUT est disponible sur le site de l'ANSM.

Au 17 janvier 2021, IDHIFA® est autorisé dans 2 pays à travers le monde (Etats-Unis et Canada).

Les présentations américaines d'IDHIFA® 100 mg et 50 mg, comprimés pelliculés sont mises à disposition dans le cadre de l'ATUn en France.

Il s'agit du premier rapport sur la période protocolisée, il porte sur l'ensemble des patients non protocolisés et protocolisés sur la période du 15 juin 2020 au 14 décembre 2020.

Une demande d'AMM a été soumise à l'Agence Européenne du médicament (EMA) le 1 juin 2018 dans le traitement des patients adultes atteints d'une Leucémie Aiguë Myéloïde récidivante ou réfractaire avec une mutation de l'IDH2. Cette demande a été retirée le 6 décembre 2019 par Celgene du fait que le demandeur n'était pas en mesure de répondre pleinement aux principales objections soulevées par le CHMP pour soutenir une évaluation positive du rapport bénéfice/risque dans l'indication revendiquée.

II. Données cliniques recueillies dans le cadre de l'ATU nominative

II.1. Données cliniques et démographiques recueillies

II.1.a. Sur la période concernée :

Nombre de patients inclus, traités et exposés :

On entend par :

- Patients inclus : patients pour lesquels une ATU a été accordée.
- Patients traités : patients pour lesquels le traitement a été fourni par le laboratoire.
- Patients exposés : patients pour lesquels le traitement a été administré.

Sur la période concernée, 157 patients ont été inclus dans l'ATUn protocolisée : 71 patients avaient bénéficié du traitement avant la protocolisation de l'ATUn (pré-PUT) et 86 patients ont été inclus sur la période couverte par ce rapport (post-PUT).

Parmi les 157 patients inclus, 155 ont été traités avec IDHIFA® (traitement fourni par Celgene) et 104 patients ont été exposés à IDHIFA® (patients pour lesquels au moins une fiche de suivi, Résumé du rapport de synthèse n°1

04/2021

ATU nominative protocolisée IDHIFA® (énasidenib) – Leucémie aiguë myéloïde

confirmant l'initiation du traitement, a été reçue avant la fin de cette période). L'exposition concerne l'ensemble des 71 patients pré-PUT et 33 patients post-PUT.

Caractéristiques des patients traités :

A l'initiation, les 155 patients sont répartis selon un sexe ratio à prédominance masculine de 1,52. L'âge médian est de 72,6 ans (intervalle : 13,5 ; 89,2), la population est essentiellement adulte avec un enfant de 13,5 ans traité.

Diagnostic et caractérisation de la LAM à l'initiation :

Sur les 155 patients traités, 104 ont été diagnostiqués avec une LAM primaire (*de novo*) et 50 avec une LAM secondaire. Le statut était manquant pour un patient. Parmi les LAM secondaires, 30/50 (60,0 %) patients avaient un syndrome myélodysplasique, 13/50 (26,0 %) avaient un syndrome myéloprolifératif, et pour 6/50 (12,0%) patients, la LAM était liée aux effets de traitements précédents.

Sur les 113 patients pour lesquels la donnée est renseignée, 72 patients (63,7 %) avaient un risque cytogénétique intermédiaire, 26 patients (23,0 %) avaient un risque non favorable et 15 patients (13,3 %) avaient un risque favorable.

La caractérisation moléculaire des mutations du gène *IDH2* montre une prévalence de la mutation R140Q (pour 66,0 % des patients) suivi de la mutation R172K (pour 27,8 % des patients).

Traitements antérieurs :

Avant l'initiation du traitement par IDHIFA®, la plupart des patients avaient reçu une (97/155 [62,6 %] patients) ou deux (50/155 [32,3 %] patients) lignes de traitement.

Plus de la moitié avait reçu une chimiothérapie intensive (85/155 [54,8 %] patients) et/ou des agents hypométhylants (80/155 [51,6 %] patients).

Principales indications à l'initiation pour IDHIFA® :

Cent-trois (103)/155 patients, qui n'étaient pas éligibles pour une chimiothérapie d'induction en vue d'une allogreffe, ont été traités par IDHIFA® en seconde ligne de traitement après avoir reçu en première ligne un agent hypo-méthylant.

Quarante-deux (42)/155 patients, qui étaient éligibles pour une chimiothérapie d'induction en vue d'une allogreffe, ont été traités par IDHIFA® en troisième ligne. La première ligne de traitement comportait une chimiothérapie d'induction basée sur une anthracycline + aracytine, puis soit un agent hypo-méthylant soit un traitement de réinduction en 2^{ème} ligne.

Durée de traitement pour les patients exposés :

La durée médiane de traitement avec IDHIFA® des patients exposés était de 4,07 mois (N=83).

Arrêts de traitement :

- Arrêts définitifs : sur les 104 patients exposés, 11 patients (10,6 %) ont arrêté définitivement le traitement, après une durée médiane de 7,03 mois. Les raisons d'arrêt sont disponibles pour 10 patients :
 - Un patient a présenté un effet indésirable grave relié au traitement (hyperbilirubinémie).
 - 7 patients ont arrêté en raison d'une progression de la maladie.
 - Un patient est décédé des suites de la progression de la maladie.
 - Une greffe avec un donneur compatible a été programmée pour un patient

Neuf (9) de ces patients recevaient une dose de 100 mg et les 2 autres patients étaient traités avec une dose de 50 mg.

- Arrêts temporaires : le traitement a été temporairement suspendu pour 6/90 (6,7 %) patients et pour 3/53 (5,7 %) patients lors des visites mensuelles 1 et 2, respectivement. Les raisons recueillies sont les suivantes :
 - Un patient aux visites mensuelles M1 et M2 pour cause de greffe de moelle osseuse.
 - Une patiente pour cause de départ dans une autre ville
 - Les autres raisons concernent des événements indésirables
 - Cytopénie majeure
 - Insuffisance rénale
 - Eruption cutanée
 - Urosepsis
 - Syndrome de différenciation
 - Neutropénie fébrile

Modifications de posologie:

A l'initiation la posologie était de 100 mg par jour pour 148/155 (95,5 %) patients et de 50 mg par jour pour 7/155 (4,5 %) patients.

La posologie du traitement a été diminuée pour 4 patients lors des visites de suivi (raison inconnue). La durée moyenne entre le début de traitement par IDHIFA® et une modification de dose était de 4,93 mois (intervalle : 1,91 ; 7,85) pour 4/90 (4,4 %) patients à la visite M1 et 3,19 mois pour le patient concerné aux visites M3 et M4 (donnée manquante pour le patient de la visite M2).

Traitements concomitants et associés :

A l'initiation, un traitement concomitant à IDHIFA® a été prescrit pour 9 patients. Pour 5 d'entre eux, ces traitements étaient indiqués pour le traitement de la LAM : VIDAZA® (pour 2 patients), HYDREA® (pour 3 patients).

Au cours du suivi, un traitement concomitant a été prescrit pour 6 patients. Pour un patient, il s'agissait d'un traitement associé pour le traitement de la LAM (VIDAZA®).

Réponse au traitement :

La réponse clinique au traitement a été évaluée à chaque visite mensuelle, selon les critères de la classification de l'European LeukemiaNet 2017.

Dès la première visite mensuelle, une rémission complète avec ou sans maladie résiduelle ou avec une récupération hématologique incomplète a été rapportée pour plus de 20 % des patients. La maladie était stable pour 18,4 % des patients et 16,1 % des patients avaient une réponse partielle.

Une rémission complète avec ou sans maladie résiduelle ou avec une récupération hématologique incomplète a été rapportée pour plus de 40 % des patients au cours des visites M2 et M3 et pour plus de 60 % des patients aux visites M4 et M5.

II.1.b. En cumulé

Avant la protocolisation de l'ATUn, 286 patients ont reçu le traitement IDHIFA®.

II.2. Données de pharmacovigilance nationale

II.2.a. Données de pharmacovigilance sur la période considérée

Quatre-vingt-huit (88) cas de pharmacovigilance (correspondant à 187 effets indésirables) ont été rapportés sur la période, dont 73 notifications initiales et 15 suivis de cas. Cinquante cas étaient graves dont 8 d'évolution fatale, et 38 étaient non graves.

Les SOC les plus représentés étaient : les investigations ; les affections hématologiques et du système lymphatique ; les troubles généraux et anomalies au site d'administration et les tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes), les affections de la peau et du tissu sous-cutané et les affections gastro-intestinales.

Les effets indésirables les plus représentés (PT) étaient : hémoglobine anormale, Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG) augmenté, taux de neutrophiles anormal, taux de plaquettes anormal, leucémie aiguë myéloïde.

Les données rapportées au laboratoire Celgene France pendant la période de ce rapport n'ont pas mis en évidence de modification du profil de tolérance connu d'IDHIFA®.

Aucune grossesse ou suspicion de grossesse sous IDHIFA® n'a été notifiée.

L'analyse effectuée dans ce rapport ne justifie pas de modification du PUT, ni de la note d'information au prescripteur et de la note d'information au patient actuellement en vigueur (Avril 2020 - version 1.0).

II.2.b. Données de pharmacovigilance en cumulé

En cumulé depuis le 8 juin 2017, 212 cas de pharmacovigilance (correspondant à 410 effets indésirables) ont été rapportés. Cent-vingt-deux étaient graves dont 25 d'évolution fatale, et 90 non graves.

Les SOC les plus représentés étaient : les investigations, les affections hématologiques et du système lymphatique ; les troubles généraux et anomalies au site d'administration ; les tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) ; les affections gastro-intestinales et les affections hépatobiliaires.

Les effets indésirables les plus représentés (PT) étaient : hémoglobine anormale, syndrome de différenciation, leucémie aiguë myéloïde, Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG), taux de neutrophiles anormal, taux de plaquettes anormal, thrombopénies et décès.

Les données cumulées depuis le 08 juin 2017 rapportées au laboratoire Celgene France n'ont pas mis en évidence de signal de sécurité et ne modifie pas le profil de tolérance connu d'IDHIFA®.

II.3. Données de pharmacovigilance internationales

Résumé du rapport de synthèse n°1

04/2021

ATU nominative protocolisée IDHIFA® (énasidenib) – Leucémie aiguë myéloïde

a. Rappel sur les risques nécessitant une attention particulière

Données issues du dernier plan de gestion des risques PGR version 1.0 (06 Mai 2020)

- Risques importants identifiés : Syndrome de différenciation ; Syndrome de lyse tumorale.
- Risques importants potentiels : Toxicité fœtale ; Prolongation de l'intervalle QT
- Informations manquantes : données de sécurité chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère ; données de sécurité chez les patients âgés (>85 ans) ; données de sécurité à long terme.

b. Evaluation du risque et nouvelles informations

Données issues du dernier PSUR 3 (du 18-Jan-2020 au 17-Jul-2020)

- Nouvelles informations sur d'autres risques identifiés non classés comme importants dans le PGR : Hyperbilirubinémie ; Toxicité pour la reproduction ; Leucocytose non infectieuse ; Diminution de l'appétit ; Dysgueusie ; Symptômes gastro-intestinaux (diarrhée, nausées et vomissements).
- Nouveaux renseignements sur d'autres risques potentiels qui ne sont pas classés comme importants dans le plan de gestion des risques : Hyperlipidémie.
- Autres sujets d'intérêt : COVID-19

III. Conclusion

L'analyse des cas de pharmacovigilance rapportés à Celgene France et des données internationales de pharmacovigilance pendant la période couverte par ce rapport n'a pas mis en évidence de nouveau signal de sécurité et ne modifie pas le profil de tolérance connu d'IDHIFA®. Aucun cas de grossesse (confirmé ou suspecté) n'a été rapporté.