

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE

Résumé du rapport de synthèse périodique n°2 de l'ATU nominative protocolisée IDHIFA® (énasidenib)

Période du 15 décembre 2020 au 14 juin 2021

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.

Depuis le 1^{er} mai 2021, l'ANSM et Celgene ont pris la décision de ne plus autoriser d'initiation de traitement par IDHIFA® dans le cadre de l'ATUn.

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

Ce résumé décrit les données des patients inclus sur la période couverte par le rapport n°2, du 15 Décembre 2020 au 14 Juin 2021, et celles de l'ensemble des patients inclus depuis la protocolisation de l'ATU.

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 :

Résumé du rapport de synthèse n°2 du 08/11/2021

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

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, 52 patients ont été inclus dans l'ATUn protocolisée : six (6) avaient bénéficié du traitement avant la protocolisation de l'ATUn (pré-PUT) et 46 patients ont été inclus sur la période couverte par ce rapport (post-PUT).

Parmi les 52 inclus, 50 ont été traités par IDHIFA® (traitement fourni par Celgene) et 20 patients ont été exposés à IDHIFA® (patients pour lesquels au moins une fiche de suivi, confirmant l'initiation du traitement, a été reçue au moment du gel de la base), dont les 6 patients pré-PUT et 14 patients post-PUT.

II.1.a. En cumulé

Nombre de patients inclus, traités et exposés :

Depuis le début de l'ATUn protocolisée, 203 patients ont été inclus, dont 201 ont été traités (71 avant protocolisation et 130 après protocolisation). L'initiation du traitement a été confirmée par la réception d'une fiche de suivi pour 143 patients.

Caractéristiques des patients traités :

A l'initiation, les 201 patients traités sont répartis selon un sexe ratio (homme/femme) à prédominance masculine de 1,7. L'âge médian est de 71,7 ans (intervalle : 13,5 ; 89,3), la population est essentiellement adulte avec un enfant de 13,5 ans traité.

Diagnostic et caractérisation de la LAM à l'initiation :

- Diagnostic et type de LAM

Sur les 201 patients traités depuis le début de l'ATUn, 130 ont été diagnostiqués avec une LAM *de novo* (primaire) et 70 avec une LAM secondaire. Le statut était manquant pour un patient. Parmi les LAM secondaire, 43/70 (61,4 %) présentaient un syndrome myélodysplasique (SMD), 17/70 (24,3 %) un syndrome myéloprolifératif (SMP) et 9/70 (12,9 %) patients avait une LAM liée au traitement (chimiothérapie : 7 patients et radiothérapie : 2 patients). Le type de LAM secondaire était inconnu pour 4 patients.

- Caractérisation cytogénétique et moléculaire

Sur les 151 patients pour lesquels la donnée est renseignée, 96 (63,6 %) patients avaient un risque cytogénétique intermédiaire, 34 (22,5 %) patients avaient un risque défavorable et 21 (13,9 %) patients avaient un risque favorable. Les données étaient manquantes pour 50 patients.

Les deux mutations du gène *IDH2* les plus fréquentes à l'initiation pour les 190 patients traités depuis le début de l'ATUn, étaient R140Q chez 131 (68,9 %) patients et R172K chez 47 (24,7 %) patients. Les données étaient manquantes pour 11 patients.

Traitements antérieurs :

Avant l'initiation du traitement par IDHIFA®, la plupart des patients avaient reçu une (117/201 [58,2 %] patients) ou deux (69/201 [34,3 %] patients) lignes de traitement.

Principales indications à l'initiation pour IDHIFA® :

Sur les 201 patients traités depuis le début de l'ATUn, 135 (67,2 %) patients, ont été traités par IDHIFA® en deuxième ligne de traitement après avoir reçu un agent hypo-méthylant en première ligne.

Soixante-cinq (65) (32,3 %) patients, 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 deuxième ligne.

Douze (12) (6,0 %) patients ont été traités par IDHIFA® pour une autre indication.

Durée de traitement pour les patients exposés :

La durée médiane de traitement avec IDHIFA®, disponible pour 134 des 143 patients exposés depuis le début de l'ATUn, était de 4,86 mois.

Arrêts de traitement :

- Arrêts définitifs :

Sur les 143 patients exposés, 27 (18,9 %) patients ont définitivement arrêté le traitement après une durée médiane de 5,09 mois (durée disponible pour 24 patients, manquante pour 3 patients). Les raisons d'arrêt sont disponibles pour 26 patients :

- 16 patients ont arrêté en raison de la progression de la maladie
- 4 patients sont décédés :
 - Un décès survenu à la suite d'une progression de la maladie
 - Un décès survenu à la suite d'une hémorragie
 - Un décès survenu à la suite d'une hémorragie cérébrale

Résumé du rapport de synthèse n°2 du 08/11/2021

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

Un décès survenu à la suite d'un choc septique

-
- 3 patients ont arrêté à la suite de la survenue d'événements indésirables :
 - o Un arrêt de traitement à la suite d'une pancytopénie
 - o Un arrêt de traitement à la suite d'une cytolyse associée à une cholestase
 - o Un arrêt de traitement à la suite d'une hyperbilirubinémie
- 1 patient a arrêté de sa propre décision
- 1 patient a arrêté pour recevoir une allogreffe programmée et 1 patient a arrêté pour recevoir une allogreffe et en raison de la progression de la maladie.

Vingt-cinq (25) de ces patients recevaient une dose de 100 mg et 2 patients étaient traités avec une dose de 50 mg au moment de l'arrêt du traitement.

- Arrêts temporaires :

Le traitement a été temporairement suspendu pour 6/130 (4,6 %) patients lors de la 1^{ère} visite mensuelle, 6/83 (7,2 %) patients lors de la 2^{ème} visite mensuelle, 1/54 (1,9 %) patient lors de la 3^{ème} visite mensuelle et 1/15 (6,7 %) patient lors de la 6^{ème} visite mensuelle.

Modifications de posologie:

A l'initiation la posologie envisagée était de 100 mg par jour pour 194/201 (96,5 %) patients et de 50 mg par jour pour 7/201 (3,5 %) patients.

La posologie du traitement a été modifiée pour 8 patients lors des visites de suivi.

Traitements concomitants et associés :

A l'initiation, un traitement concomitant à IDHIFA® a été prescrit pour 11 patients. Pour 6 d'entre eux, ces traitements étaient indiqués pour le traitement de la LAM : HYDREA® (pour 4 patients), VIDAZA® (pour 2 patients).

Au cours du suivi, un traitement concomitant à IDHIFA® a été prescrit pour 10 patients. Pour 3 patients, il s'agissait d'un traitement associé pour le traitement de la LAM : VIDAZA® (pour 2 patients), HYDREA® (pour 1 patient).

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 21,3 % des

patients. La maladie était stable pour 19,7 % des patients et 13,9 % 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 33 % des patients au cours des visites M2 et M3, plus de 51 % des patients à la visite M4, plus de 60 % des patients aux visites M5, M6, M7, M8, M9 et M10.

II.2. Données de pharmacovigilance nationale

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

Cinquante-cinq (55) cas de pharmacovigilance (correspondant à 129 effets indésirables) ont été rapportés sur la période, dont 40 notifications initiales et 15 suivis de cas. Dix-sept cas étaient graves dont 6 d'évolution fatale, et 38 étaient non graves.

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

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

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, 223 cas de pharmacovigilance (correspondant à 461 effets indésirables) ont été rapportés. Cent-huit étaient graves dont 22 d'évolution fatale, et 115 non graves.

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

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

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®.

III. Conclusion

L'analyse de tous les 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.