

AUTORISATION D'ACCES COMPASSIONNEL (AAC)

Résumé du rapport de synthèse périodique n°4

de l'AAC protocolisée

IDHIFA® (énasidenib)

Période du 15 Décembre 2021 au 14 Juin 2022

I. Introduction

IDHIFA®, énasidenib (DCI), 50 mg et 100 mg, comprimés pelliculés bénéficie d'une Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) depuis le 8 juin 2017 dans la leucémie aiguë myéloïde en rechute ou réfractaire (LAM R/R). Depuis le 15 juin 2020, cette AAC 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'AAC.

Les formes pharmaceutiques d>IDHIFA® aux Etats-Unis, comprimés pelliculés de 100 mg et 50 mg sont mises à disposition dans le cadre de l'AAC en France.

Ce résumé décrit les données des patients inclus sur la période couverte par le rapport n°4, du 15 décembre 2021 au 14 juin 2022, et celles de l'ensemble des patients inclus depuis la protocolisation de l'AAC.

Une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été soumise à l'Agence Européenne du médicament (EMA) le 1^{er} 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 Bristol Myers Squibb (BMS) du fait que le demandeur n'était pas en mesure de répondre pleinement aux principales objections soulevées par le comité des médicaments à usage humain (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) pour soutenir une évaluation positive du rapport bénéfice/risque dans l'indication revendiquée.

Résumé du rapport de synthèse n°4 du 06/10/2022

AAC protocolisée IDHIFA® (énasidenib) – Leucémie aiguë myéloïde

II. Données cliniques recueillies dans le cadre de l'AAC

II.1. Données cliniques et démographiques recueillies

II.1.a. Sur la période concernée

Nombre de patients inclus, traités et exposés :

Sur la période concernée, aucun nouveau patient n'a été inclus dans l'AAC protocolisée.

II.1.a. En cumulé

Nombre de patients inclus, traités et exposés :

On entend par :

- Patients inclus : patients pour lesquels une AAC 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.

Depuis le début de l'AAC protocolisée, 204 patients ont été inclus, dont 203 ont été traités (73 avant protocolisation et 130 après protocolisation). A la fin de la période concernée, le laboratoire n'avait fourni aucun nouveau traitement. L'initiation du traitement a été confirmée par la réception d'une fiche de suivi pour 151 patients.

Caractéristiques des patients traités :

A l'initiation, les 203 patients traités étaient répartis selon un sexe ratio (homme/femme) à prédominance masculine de 1,67. L'âge médian était de 71,67 ans (intervalle : 13,50 ; 89,25), la population est essentiellement adulte avec un enfant de 13,5 ans traité. Les données concernant le genre étaient manquantes pour 3 patients, et concernant l'âge, manquantes pour 2 patients.

Diagnostic et caractérisation de la LAM à l'initiation :

- Diagnostic et type de LAM

Sur les 203 patients traités depuis le début de l'AAC, 130 ont été diagnostiqués avec une LAM *de novo* (primaire) et 70 avec une LAM secondaire. Le statut n'était pas renseigné pour trois patients. Parmi les LAM secondaires, 43/70 (61,4 %) étaient secondaires à un syndrome myélodysplasique (SMD), 17/70 (24,3 %) à un syndrome myéloprolifératif (SMP) et 9/70 (12,9 %) patients avaient 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 était renseignée, 96 (63,6 %) patients avaient une LAM de risque cytogénétique intermédiaire (classification ELN2017), 34 (22,5 %) patients de risque défavorable et 21 (13,9 %) patients de risque favorable. Les données étaient manquantes pour 52 patients.

Les deux mutations du gène *IDH2* les plus fréquentes à l'initiation pour les 190 patients traités depuis le début de l'AAC et dont la donnée était renseignée, étaient R140Q chez 131 (68,9 %) patients et R172K chez 47 (24,7 %) patients. Les données étaient manquantes pour 13 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 203 patients traités depuis le début de l'AAC, 134 (66,0 %) patients ont été traités par IDHIFA® en deuxième ligne de traitement après avoir reçu un agent hypo-méthylant en première ligne.

Soixante-six (66) (32,5 %) 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) (5,9 %) 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 142 des 151 patients exposés depuis le début de l'AAC, était de 6,88 mois (intervalle : 0,03 - 52,07 mois).

Arrêts de traitement :

- Arrêts définitifs :

Sur les 151 patients exposés, 30 (19,9 %) patients ont définitivement arrêté le traitement après une durée médiane de 6,03 mois (durée disponible pour 26 patients, manquante pour 4 patients). Les raisons d'arrêt sont disponibles pour 29 patients :

- 18 patients ont arrêté en raison de la progression de la maladie,

- 4 patients sont décédés :

Un décès survenu à la suite d'une infection au Covid 19

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

- 3 patients ont arrêté à la suite de la survenue d'événements indésirables graves :

Un arrêt de traitement à la suite d'une pancytopenie

Un arrêt de traitement à la suite d'une cytolyse associée à une cholestase

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,

- 1 patient a arrêté pour recevoir une allogreffe programmée et en raison de la progression de la maladie,

- 1 patient ayant présenté un événement indésirable grave d'évolution fatale a été rapporté comme étant perdu de vue.

Vingt-huit (28) des 30 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 15 des 203 patients traités.

Modifications de posologie:

A l'initiation la posologie 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 réduite pour 13 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 11 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 (RC) ou une RC avec une récupération hématologique incomplète (RCi), avec ou sans maladie résiduelle détectable (MRD) a été rapportée pour plus de 23,0 % des patients. La maladie était stable pour 20,6 % des patients et 14,3 % des patients avaient une réponse partielle.

Une RC/RCi avec ou sans MRD a été rapportée pour plus de 30 % des patients au cours de la visite M2, plus de 23 % des patients à la visite M3, plus de 48 % des patients à la visite M4, plus de 61 % des patients de la visite M5 à la visite M25.

II.2. Données de pharmacovigilance nationale

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

Quinze (15) cas de pharmacovigilance (correspondant à 18 effets indésirables et 1 effet indésirable non codé) ont été rapportés sur la période, dont 11 notifications initiales et 4 suivis de cas. Trois (3) cas étaient graves dont 1 d'évolution fatale, et 12 étaient non graves.

Les classes par système-organe (System Organ Class, SOC) les plus représentées étaient : les investigations (10 effets indésirables) ; et les troubles généraux et anomalies au site d'administration (4 effets indésirables).

Les effets indésirables les plus représentés (preferred terms, PT) étaient : Indice de performance de l'ECOG (4) et Indice de performance de l'ECOG aggravé (4).

Les données rapportées au laboratoire BMS 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, 281 cas de pharmacovigilance (correspondant à 486 effets indésirables) ont été rapportés. Cent-vingt (120) étaient graves dont 45 d'évolution fatale, et 161 non graves.

Les SOC les plus représentés étaient : les investigations ; les troubles généraux et anomalies au site d'administration (85 effets indésirables) ; les affections hématologiques et du système lymphatique (68 effets indésirables) ; et les tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) (44 effets indésirables).

Les effets indésirables les plus représentés (PT) étaient : Indice de performance de l'ECOG aggravé (36 effets indésirables), hémoglobine anormale (24 effets indésirables), leucémie aiguë myéloïde (22 effets indésirables), numération des neutrophiles anormale (22 effets indésirables), syndrome de différenciation (17 effets indésirables), et thrombocytopénie (14 effets indésirables).

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

II.3. Données de pharmacovigilance internationales

a. Rappel sur les risques nécessitant une attention particulière

Données issues du dernier plan de gestion des risques (PGR) version 2.0 (20 juillet 2021).

- 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 6 (du 18 juillet 2021 to 17 janvier 2022) : aucune grossesse potentielle signalée, aucun nouveau signal de sécurité identifié.

Sur la base de l'évaluation des signaux et des risques, le titulaire de l'AMM considère que le rapport bénéfice/risque de l'énasidénib dans les indications actuellement approuvées continue de rester favorable.

III. **Conclusion**

L'analyse des cas de pharmacovigilance rapportés à BMS France et des données internationales de pharmacovigilance pendant la période couverte par ce rapport n'a pas mis

Résumé du rapport de synthèse n°4 du 06/10/2022

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.

Résumé du rapport de synthèse n°4 du 06/10/2022

AAC protocolisée IDHIFA® (énasidenib) – Leucémie aiguë myéloïde