

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE

Résumé du rapport de synthèse périodique n°3

CAPMATINIB 150 mg et 200 mg, comprimés pelliculés (INC 280)

Période du 20/05/2022 au 25/09/2022

I. INTRODUCTION

Le capmatinib 150 et 200 mg, comprimés pelliculés (INC280), était disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte (ATUc) du 20 septembre 2021 au 10 août 2022, dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique présentant une mutation de MET affectant l'exon 14 (METex14) chez des patients ayant déjà reçu au moins une première ligne de traitement par chimiothérapie, plus ou moins immunothérapie.

Le capmatinib (INC280) était précédemment disponible dans le cadre des ATU nominatives (ATUn), puis des autorisations d'accès compassionnel (AAC). La première ATUn a été délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) le 26 juin 2019.

Novartis a soumis une demande d'accès précoce le 15 mars 2022, pour laquelle la HAS a rendu une décision défavorable en date du 13 juillet 2022. A la suite de cette décision, l'ATUc a pris fin le 10 août 2022 pour l'arrêt des inclusions et le 25 septembre 2022 pour la fin de la collecte des données de suivi.

II. DONNEES RECUEILLIES DANS LE CADRE DE L'ATU DE COHORTE

Caractéristiques des prescripteurs

Entre le 20 mai et le 25 septembre 2022, période couverte par ce troisième et dernier rapport, ce sont 20 médecins, répartis sur 20 centres, qui ont adressé une fiche de demande d'accès à Novartis et 16 médecins, répartis sur 16 centres, qui ont assuré le suivi des patients exposés durant la période.

Depuis le début de l'ATUc, le 20 septembre 2021 jusqu'au 25 septembre 2022 (fin des inclusions le 10 août 2022), au total 165 médecins, répartis sur 148 centres, ont adressé une fiche de demande d'accès à Novartis et 125, répartis sur 98 centres, ont assuré le suivi des patients exposés.

Les médecins exerçaient en CHG (35,9%), en CHU (32,3%), dans des CLCC (14,4%) ou dans des centres privés (17,4%).

Parmi ces 165 médecins, 104 (63%) et 61 (37%) sont respectivement des spécialistes en pneumologie et en oncologie.

Les 125 médecins assurant le suivi des patients traités par capmatinib proviennent essentiellement de 5 régions, Ile-de-France, Auvergne Rhône-Alpes, Pays-de-la-Loire, Bourgogne Franche-Comté et Haut de France.

Suivi des patients

Entre le 20 mai et le 10 août 2022, une demande d'inclusion en ATUc a été faite pour 35 patients parmi lesquels :

- 22 patients inclus dans le cadre d'une demande initiale d'accès au traitement.
- 13 patients non inclus en ATUc car ne respectant pas les critères d'inclusion du PUT : 8 patients sans aucune ligne antérieure de traitement et 5 patients sans mutation METex14.

Depuis le début de l'ATUc, le 20 septembre 2021, jusqu'au 10 août 2022, une demande d'inclusion en ATUc a été faite pour 244 patients parmi lesquels :

- 167 patients inclus :
 - o 117 patients dans le cadre d'une demande initiale d'accès au traitement.
 - o 50 dans le cadre d'un renouvellement de traitement chez des patients précédemment traités via une ATUn/ AAC.
- 77 patients non inclus en ATUc car ne respectant pas les critères d'inclusion du PUT :
 - o aucune ligne antérieure de traitement (45 patients).
 - o pas de mutation METex14 (32 patients).

Parmi les 167 patients inclus dans l'ATUc, 163 sont considérés comme traités, parmi lesquels 158 exposés (108 patients nouvellement exposés dans le cadre du PUTc et 50 précédemment exposés dans le cadre d'une ATUn/AAC).

Au total, parmi les 158 patients exposés au traitement depuis le début de l'ATUc, au moins une fiche de suivi a été reçue pour 113 patients et 41 fiches d'arrêt ont été reçues.

Chez les 158 patients exposés depuis le début de l'ATU, la durée médiane d'exposition au traitement est de 27,6 semaines pour les patients nouvellement inclus dans l'ATUc et de 75,0 semaines pour les patients ayant précédemment initié leur traitement sous ATUn/ AAC (94% avec une durée d'exposition au traitement supérieure à 9 mois).

Chez les 41 patients avec fiche d'arrêt disponible, la durée médiane d'exposition est de 12,1 semaines pour les patients nouvellement inclus dans l'ATUc et de 48,4 semaines pour les patients ayant précédemment initié leur traitement sous ATUn/ AAC.

Au moins une modification de dose a été observée chez 50 patients (44%) et une interruption chez 18 patients (11%) parmi les 158 patients exposés. La raison principale de modification du traitement est l'apparition d'un effet indésirable relié au traitement.

Parmi les fiches d'arrêt reçues (raison d'arrêt documentée pour 40 patients), la raison principale d'arrêt du traitement rapportée est une progression de la maladie chez 28 patients.

Caractéristiques générales des patients exposés

Les caractéristiques générales des patients exposés sont présentées ci-dessous :

		158 patients exposés
Sexe	Femmes	96 (61%)
	Homme	62 (39%)
Age à l'inclusion (années)	Moyenne \pm ET	74,2 \pm 8.7
	Médiane (Min - Max)	75,0 (49 – 94)
	< 50 ans	1 (1%)
	[50 ; 60[ans	10 (6%)
	[60 ; 70[ans	36 (23%)
	[70 ; 80[ans	71 (45%)
	\geq 80 ans	40 (25%)
Statut tabagique (N=156)	Fumeur	6 (4%)
	Ancien fumeur	70 (45%)
	Non-fumeur	80 (51%)
Indice de Performance ECOG (N=157)	0	33 (21%)
	1	92 (59%)
	2	30 (19%)
	3	2 (1%)
	4	0 (0%)

Parmi les 158 patients exposés au traitement, au moins une évaluation biologique (Numération Formule Sanguine (NFS) et taux de plaquettes, clairance de la créatinine, ALAT, ASAT, gamma-glutamyl transférase (γ GT), sodium, potassium et bilan pancréatique) a été réalisée chez 154 patients (97%). Parmi ces 154 patients, 37,0% ont eu au moins une évaluation biologique anormale selon l'évaluation du médecin.

Caractéristiques de la maladie

Conformément au PUTc, un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avait été diagnostiqué chez tous les patients au moment de la demande d'accès au traitement, avec mutation METex14 et au moins une première ligne de traitement.

Au diagnostic, la majorité des patients (84,2%) présentait un cancer de stade IV. Pour 16 patients (10,1%), le stade du cancer était de III, pour 5 (3,2%) de II et pour 4 (2,5%) de I. Pour la plupart des patients (86,1%), il s'agissait d'un adénocarcinome non épidermoïde.

Au diagnostic, 92% des patients étaient âgés d'au moins 60 ans et l'âge médian était de 72,4 ans (min : 46 ; max : 93). Au moment de l'inclusion des patients dans l'ATUc, le cancer avait été diagnostiqué depuis une durée médiane de 15,2 mois (min : 1,0 ; max : 163,2).

A l'inclusion des patients dans l'ATUc, la mutation METex14 avait été détectée depuis une durée médiane de 10,1 mois (min : 0,0 ; max : 108,0). Pour la majorité des patients (93,0%), le test de détection a été réalisé sur une biopsie tissulaire. Pour 32 patients (20,1%), une autre anomalie moléculaire a été identifiée.

La majorité des patients (85,4%) présentait entre 1 et 3 sites métastatiques au moment de la demande d'accès au traitement. Le nombre de sites variait de 0 à 7 sites avec un nombre médian de 2 sites métastatiques.

A la demande d'accès au traitement, les patients présentaient en majorité des métastases pulmonaires (52,2%) et des localisations osseuses (50,6%).

Quarante patients (25,6%) présentaient des métastases cérébrales. Ces métastases cérébrales ont été traitées chez 25 patients (64,1%). A l'inclusion des patients dans l'ATUc, le traitement avait été initié depuis une durée médiane de 10,1 mois (min : 0,2 ; max : 77,9).

Un traitement du CBNPC avait déjà été administré chez les 158 patients exposés. Les patients ont majoritairement reçu une ligne de traitement antérieur (66%), et un patient a reçu jusqu'à 6 lignes de traitement antérieur. Les traitements antérieurs les plus fréquemment rencontrés sont le carboplatine (63% des patients), le pemetrexed (47%) et le pembrolizumab (47%).

Les traitements antérieurs les plus fréquemment administrés en première ligne sont également le carboplatine (52% des patients), le pemetrexed (41%) et le pembrolizumab (41%).

En deuxième ligne, les traitements antérieurs les plus fréquemment administrés sont le carboplatine (36% des patients) et le paclitaxel (25%).

Quelle que soit la ligne de traitement par capmatinib, la raison principale d'arrêt a été la progression de la maladie.

Conditions d'utilisation du médicament

Parmi les 108 patients nouvellement exposés au traitement, comme recommandé dans le RCP, la posologie envisagée était de 800 mg/jour pour la majorité (99%). La majorité des 158 patients exposés (94%) a initié le traitement à la posologie de 800 mg/jour. Au cours des 18 premiers mois de traitement, la majorité des patients poursuivait toujours le traitement à une posologie de 800 mg/jour.

Les modifications de traitement au cours du suivi sont présentées ci-dessous :

		158 patients exposés
Au moins une modification de traitement (N=113)		56 (50%)
Au moins une modification de posologie (N=113)		50 (44%)
Nombre de modifications de posologie par patient (N=49)	1	22 (45%)
	2	22 (45%)
	3	3 (6%)
	4	1 (2%)
	7	1 (2%)
Au moins une interruption		18 (11%)
Nombre d'interruption par patient (N=18)	1	16 (89%)
	2	2 (11%)
Raisons de la première modification de posologie depuis l'initiation (N=49)	Apparition d'un EI relié au traitement	43 (88%)
	Autre raison non reliée au traitement	6 (12%)
Arrêt du traitement		41 (25,9%)
Raisons d'arrêt (N=40)	Progression de la maladie	20 (50%)
	Événement indésirable suspecté d'être lié à Capmatinib	5 (13%)
	Décès	3 (8%)
	Patient(e) perdu(e) de vue	1 (3%)
	Événement indésirable non suspecté d'être lié à Capmatinib	1 (5%)
	Progression de la maladie - Décès	4 (10%)
	Progression de la maladie - Événement indésirable suspecté d'être lié à Capmatinib	2 (5%)
	Souhait du patient d'interrompre le traitement - Événement indésirable suspecté d'être lié à Capmatinib	2 (5%)
	Progression de la maladie - Autre raison non liée au traitement par Capmatinib	1 (3%)
	Progression de la maladie - Souhait du patient d'interrompre le traitement - Décès	1 (3%)

Données d'efficacité

Parmi les 108 patients nouvellement inclus dans l'ATUc et exposés au traitement, 33 patients (31%) ont eu au moins une réponse au traitement selon une évaluation radiologique tumorale au cours du suivi, dont 1 réponse complète et 32 réponses partielles. La première réponse a été observée après un délai médian de 69 jours (min : 18 ; max : 154). Concernant la meilleure réponse au traitement évaluée pour 50 patients, on observe également 8 patients en maladie stable et 5 patients non évaluables. Huit patients (7%) ont présenté une progression de la maladie après une durée médiane de 86,5 jours.

A titre informatif, parmi les 50 patients précédemment traités sous ATUn/ AAC, 29 patients (58%) ont eu au moins une réponse au traitement selon une évaluation radiologique tumorale, dont 7 réponses complètes et 22 réponses partielles. Concernant la meilleure réponse au traitement évaluée pour 46 patients, on observe également 13 patients en maladie stable et 1 patient non évaluable. Dix patients (20%) ont présenté une progression de la maladie après évaluation radiologique, après une durée médiane de 309 jours de traitement.

La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour estimer la PFS des patients nouvellement inclus en ATUc et exposés au traitement. Dix-sept événements ont été comptabilisés : 15 progressions et 2 décès. La durée médiane de survie sans progression est de 8,4 mois pour ces patients. Les taux de survie sans progression à 3 mois et 6 mois étaient respectivement de 73,30 % [IC95% 58,00 ; 83,80] et 66,40% [IC95% 49,30 ; 78,80]. Au-delà de 6 mois, il n'y a plus assez de patients à risque de connaître l'évènement pour présenter les résultats.

Au cours du suivi, la présence de métastases cérébrales évolutives a été rapportée pour 3 patients au mois 1, 4 au mois 3, 3 au mois 6, 1 au mois 9 et 1 au mois 21 (13 patients présentaient des métastases cérébrales évolutives au moment de la demande d'accès au traitement). Le capmatinib a été rapporté comme efficace (réponse complète et/ou réponse partielle) sur les métastases cérébrales chez 7 patients au mois 3, 3 au mois 6, 3 au mois 9, 2 au mois 12, 1 au mois 15, 2 au mois 18 et 2 au mois 21. Une maladie stable a par ailleurs été rapportée chez 1 patient au mois 1, 7 au mois 3, 8 au mois 6, 2 au mois 12, 1 au mois 15 et 1 au mois 24. Pour 1 patient au mois 1, 1 patient au mois 3 et 4 au mois 9, une progression a été rapportée.

Au cours du suivi, 29 patients (18%) ont présenté au moins une dégradation de l'ECOG depuis le début du traitement.

Des signes évocateurs d'un œdème périphérique (prise de poids, gonflements, etc...) ont été rapportés dès le premier mois de traitement (23% des patients), et plus particulièrement à partir du troisième mois : 60% des patients présentaient des signes d'œdèmes au mois 3, 67% au mois 6, 78% au mois 9, 82% au mois 12 et 73% au mois 15.

Au cours du suivi, au moins une évaluation biologique a été réalisée pour la majorité des patients (97%). Cinquante-neuf patients (54%) ont présenté au moins une évaluation biologique anormale, dont 27 patients (46%) pour lesquels l'anomalie a été considérée comme reliée au traitement par le médecin.

III. DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE

Sur la période

Sur la période, un total de 55 Effets Indésirables (EIs) (dont 25 graves), ont été rapportés chez 30 patients et regroupés dans la base de pharmacovigilance de Novartis en 30 cas, parmi lesquels on compte 23 cas initiaux et 7 « follow-up de cas » (cas de suivi avec nouveaux EIs). Parmi ces 30 cas, 21 étaient graves.

Cinq patients ont présenté des événements indésirables d'évolution fatale dont un EIG relié (pneumopathie chez un patient), et 4 EIG non reliés (3 progressions de la maladie et un décès de cause inconnue).

Deux nouvelles situations spéciales (utilisation d'une dose non approuvée) ont été rapportées pour 2 patients. Pour ces 2 patients, la dose de capmatinib a été réduite à 200 mg/jour en raison d'un EI (œdèmes périphériques chez un patient et asthénie chez l'autre patient).

Aucun cas d'exposition pendant la grossesse n'a été rapportée durant la période du rapport.

Aucun signal de sécurité n'a été identifié sur la période de ce rapport.

Parmi les 55 EIs, 24 ont été évalués inattendus dans la base PV Novartis selon le CDS (Core Data Sheet), qui est le document de référence pour ce rapport. Ces 55 EIs sont présentés dans le tableau ci-dessous par classe de système d'organe (SOC), termes préférés (PT), gravité et caractère attendu/inattendu selon le CDS.

SOC	MedDRA	PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non graves		Nombre Total d'effets indésirables	
			Attendu N=13	Inattendu N=12	Attendu N=18	Inattendu N=12	Attendu N=31	Inattendu N=24
	Blood and lymphatic system disorders		.	3	.	1	.	4
	Anaemia		.	.	.	1	.	1
	Leukopenia		.	2	.	.	.	2
	Neutropenia		.	1	.	.	.	1
	Gastrointestinal disorders		2	.	1	.	3	.
	Diarrhoea		1	.	1	.	2	.
	Vomiting		1	.	.	.	1	.
	General disorders and administration site conditions		3	1	8	1	11	2
	Asthenia		1	.	.	.	1	.
	General physical health deterioration		.	.	1	.	1	.
	Generalised oedema		.	1	.	1	.	2
	Oedema peripheral		2	.	7	.	9	.
	Hepatobiliary disorders		.	4	.	.	.	4
	Drug-induced liver injury		.	1	.	.	.	1
	Hepatic cytolysis		.	2	.	.	.	2
	Hepatitis acute		.	1	.	.	.	1
	Infections and infestations		.	1	.	.	.	1
	Dermo-hypodermis		.	1	.	.	.	1

SOC	MedDRA	PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non graves		Nombre Total d'effets indésirables	
			Attendu N=13	Inattendu N=12	Attendu N=18	Inattendu N=12	Attendu N=31	Inattendu N=24
	Investigations		4	1	5	6	9	7
		Alanine aminotransferase increased	1	.	2	.	3	.
		Aspartate aminotransferase increased	1	.	1	.	2	.
		Blood creatinine increased	2	.	1	.	3	.
		Creatinine renal clearance decreased	.	.	.	4	.	4
		Creatinine renal clearance increased	.	.	.	1	.	1
		Gamma-glutamyltransferase increased	.	1	.	1	.	2
		Weight increased	.	.	1	.	1	.
	Metabolism and nutrition disorders		1	1	1	.	2	1
		Decreased appetite	1	.	1	.	2	.
		Hyperkalaemia	.	1	.	.	.	1
	Musculoskeletal and connective tissue disorders		.	.	.	1	.	1
		Pain in extremity	.	.	.	1	.	1
	Renal and urinary disorders		3	.	1	.	4	.
		Acute kidney injury	1	.	.	.	1	.
		Dysuria	.	.	1	.	1	.
		Renal failure	2	.	.	.	2	.
	Reproductive system and breast disorders		.	.	.	1	.	1
		Oedema genital	.	.	.	1	.	1
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		.	1	1	.	1	1
		Dyspnoea	.	.	1	.	1	.
		Lung disorder	.	1	.	.	.	1
	Skin and subcutaneous tissue disorders		.	.	1	1	1	1
		Erythema	.	.	.	1	.	1
		Rash	.	.	1	.	1	.
	Vascular disorders		.	.	.	1	.	1
		Flushing	.	.	.	1	.	1

Le caractère attendu/inattendu des EI est établi selon CDS

Parmi les 55 EIs de la période, 42 ont nécessité une action vis à vis du traitement chez 21 patients :

- 21 EIs ont entraîné une diminution de la posologie chez 13 patients : 1 EI s'est résolu (augmentation de la créatinine sanguine), 2 EIs se sont améliorés (œdème périphérique et perte d'appétit), 4 EIs sont restés inchangés (asthénie, œdème généralisé, œdème

périphérique et œdème génital) et 3 Els se sont détériorés (œdème périphérique (n=2) et cytolysse hépatique). L'évolution n'a pas été rapportée pour 11 Els.

- 3 Els ont entraîné une interruption de traitement chez 2 patients : ces 3 Els se sont résolus avec l'interruption du traitement (neutropénie, augmentation des ALAT et des ASAT).
- 18 Els ont abouti à l'arrêt du traitement chez 8 patients : 7 Els se sont résolus sans séquelle (hépatite aigue, dermohypodermite, douleurs aux extrémités, insuffisance rénale aigue, érythème, rash et rougeurs), 2 Els se sont améliorés (œdème généralisé et hépatite médicamenteuse) et 4 se sont résolus avec séquelles (diarrhées, vomissements, perte d'appétit et insuffisance rénale). L'évolution n'a pas été rapportée pour 5 Els.

Parmi les Els inattendus selon le CDS ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement sur la période :

- Une dermohypodermite et des douleurs aux extrémités survenus chez un même patient ; un érythème et des rougeurs chez un deuxième patient ; et une hépatite aigue chez un troisième patient qui se sont résolus.
- Un œdème généralisé chez un patient et une hépatite médicamenteuse chez un autre patient qui se sont améliorés.

En cumulé

Depuis le début de l'ATU, 83 cas de PV, survenus chez 81 patients (51,3% des patients exposés) ont été rapportés, dont 56 graves.

Pour ces 83 cas, un total de 185 Els (dont 77 graves) ont été rapportés. Parmi ces 185 Els :

- 60 ont conduit à une modification de traitement,
- 26 ont conduit à une interruption de traitement,
- 43 ont abouti à l'arrêt du traitement.

L'EI le plus fréquemment rapporté est l'œdème périphérique chez 51 patients (32,3% des patients exposés). L'œdème périphérique est un EI attendu selon le CDS.

Parmi les 185 Els rapportés depuis le début de l'ATU, 65 ont été évalués inattendus selon le CDS.

Parmi ces 65 Els inattendus, 30 sont graves : leucopénie (n=2), neutropénie (n=2), thrombopénie, œdème généralisé (n=2), cholestase (n=3), hépatite médicamenteuse, cytolysse hépatique (n=8), hépatite aigue, hépatotoxicité, dermohypodermite, augmentation des Gamma-GT, hyperkaliémie, myalgie, douleurs aux extrémités, œdème génital, pneumopathie, angioœdème et éruption cutanée toxique.

Les 35 Els inattendus non graves sont les suivants : anémie (n=2), leucopénie, douleurs abdominales, œdème généralisé, œdème (n=3), clairance de la créatinine rénale anormale, diminution de la clairance de la créatinine rénale (n=7), augmentation de la clairance de la créatinine rénale, augmentation des gamma-GT (n=6), résultats anormaux de la fonction hépatique, prise de poids, arthralgie, douleurs aux extrémités, maux de tête, paresthésies, gynécomastie, œdème génital, érythème, rash (n=2) et rougeurs.

Sept patients ont présenté des événements indésirables d'évolution fatale dont un EIG relié (pneumopathie), et six EIG non reliés (4 progressions de la maladie et 2 décès de cause inconnue).

Trois erreurs médicamenteuses, 2 cas d'utilisation de dose non approuvée, 1 utilisation hors indication et 1 erreur de prescription ont été rapportés. Un précédent cas d'erreur avec surdosage, hors ATU de cohorte, a entraîné un changement d'étiquetage du blister au cours de l'ATU de cohorte.

IV. CONCLUSION

Les données recueillies sur la période de ce troisième et dernier rapport, allant du 20 mai au 25 septembre 2022, et celles recueillies depuis le début de l'ATU indiquent que le capmatinib a été utilisé conformément aux recommandations du PUT pour les 158 patients exposés.

Les principaux résultats d'efficacité sont :

- **la durée médiane de survie sans progression est de 8,4 mois.** Cette PFS porte uniquement sur les 108 patients ayant initié le traitement en ATUc.
- Le taux de survie sans progression à **3 mois et 6 mois** était respectivement de **73,30 %** [IC95% 58,00 ; 83,80] et **66,40%** [IC95% 49,30 ; 78,80]. Au-delà de 6 mois, il n'y a plus assez de patients à risque de connaître l'évènement. Recul insuffisant.
- **La médiane de survie globale ne peut pas être estimée car le recul de l'ATUc n'est pas assez important** par rapport à l'incidence de l'évènement.

Au vu des données de pharmacovigilance recueillies dans le cadre de cette ATU, le profil de tolérance du capmatinib reste conforme au Protocole d'Utilisation Thérapeutique et son rapport bénéfice/risque n'est pas remis en cause.

A noter qu'un signal de sécurité « réactions d'hypersensibilité », a été identifié et clôturé dans le cadre du 1^{er} PSUR de capmatinib. Le CDS a été mis à jour en conséquence (rubriques Mises en garde et précautions d'emploi – Effets indésirables). L'hypersensibilité est désormais considérée comme un risque identifié et fait l'objet d'un suivi de pharmacovigilance de routine.