

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE

RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE FINAL

BELANTAMAB MAFODOTIN

100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Période du 27/04/2020 au 09/12/2020

I. INTRODUCTION

Le belantamab mafodotin est un anticorps conjugué qui contient du belantamab, un anticorps monoclonal humanisé afucosylé de type IgG1κ dirigé contre l'antigène de maturation des cellules B (BCMA), conjugué au maléimidocaproyl monométhyl auristatine F (mcMMAF).

Belantamab mafodotin, 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion a été mis à disposition en France dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite "de cohorte" dans l'indication suivante :

« Belantamab mafodotin est indiqué en monothérapie dans le traitement du Myélome Multiple, en rechute ou réfractaire, chez les patients adultes ayant reçu au moins trois lignes de traitement antérieures comprenant au moins un agent immunomodulateur (IMiD), un inhibiteur du protéasome (IP) et un anticorps monoclonal anti-CD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement. »

Belantamab mafodotin, 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion, a été mis à disposition à partir du 16 septembre 2019 dans le cadre d'ATU nominatives (ATUn) octroyées par l'Agence Nationale du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). 159 ATU nominatives ont été octroyées, le traitement a été envoyé pour 129 patients avant le 27 avril 2020, date à laquelle l'ATU de cohorte Belantamab mafodotin 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion a démarré après son approbation le 23 avril 2020. Par la suite, 4 nouvelles ATU nominatives (Belantamab mafodotin, 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion) ont été octroyées suite à leur inéligibilité à l'inclusion dans l'ATU de cohorte.

Le 25 août 2020, le médicament a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) octroyée par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) dans l'indication suivante : « BLENREP est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple, ayant reçu au moins 4 traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement. »

L'ATU de cohorte s'est poursuivie jusqu'au 9 décembre 2020, puis BLENREP (belantamab mafodotin) 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion a été mis à disposition du 10 décembre 2020 au 1er Octobre 2021 dans le cadre du dispositif post-ATU.

Depuis le 2 octobre 2021 et conformément au JO de l'Agrément aux Collectivités, la spécialité BLENREP est uniquement disponible pour les patients dont le traitement avait déjà été initié et est dispensée jusqu'à l'arrêt du traitement. La spécialité BLENREP n'est plus disponible pour de nouveaux patients. .

Ce rapport périodique couvre les données recueillies dans le cadre de l'ATU de cohorte sur la période du 27 avril 2020 au 9 décembre 2020, date de fin de l'ATU. Il s'agit du résumé du rapport final de l'ATU de cohorte.

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

II.1. Données cliniques et démographiques recueillies

Au cours de l'ATU de cohorte, 139 médecins exerçant dans 82 établissements hospitaliers différents répartis sur le territoire national ont complété une fiche de demande d'accès via l'outil électronique mis à disposition ou via une fiche papier.

Sur la période considérée, du 27 avril 2020 au 9 décembre 2020, 228 patients ont été inclus dans le cadre de cette ATU de cohorte parmi lesquels 43 patients bénéficiaient déjà du traitement par Belantamab mafodotin au moment de l'inclusion dans l'ATU de cohorte grâce à une ATU nominative.

Parmi les 228 patients inclus :

- 215 patients ont été considérés comme traités, car le traitement leur a été fourni au moins une fois par le laboratoire
- 212 patients ont été considérés comme exposés (patients pour lesquels le traitement a été administré). Cela correspond à 41 patients (19,3%) précédemment inclus dans l'ATU nominative et 171 patients (80,7 %) directement inclus dans l'ATU de cohorte.

Au cours de l'ATU, 228 fiches de demande d'accès au traitement, 262 fiches de suivi et 55 fiches d'arrêt de traitement ont été complétées pour les patients inclus.

Caractéristiques des patients exposés

Parmi les 212 patients exposés, on compte 106 femmes (50,0%) et 106 hommes (50,0%). L'âge moyen au moment de l'inclusion des patients était de $67,6 \pm 8,7$ ans avec un âge médian de 67,9 ans (40 ; 87) et 23% des patients avaient 75 ans ou plus. Le poids mesuré à la demande d'accès était en moyenne de $69,5 \pm 15,3$ kg avec un poids médian de 67 kg (40 ; 135).

L'antériorité du diagnostic initial du myélome multiple était de $7,6 \pm 4,8$ ans en moyenne avec une médiane à 7 ans (de 1 à 28) et pour 26% des patients le diagnostic de myélome datait de moins de 5 ans. 49 (23,1%) patients avaient un haut risque cytogénétique (translocations t (4 ; 14) et (14 ; 16), délétion 17p), un gain/amplification 1q a été renseigné pour 17 patients. 43 (20%) patients présentaient une maladie extra-médullaire. 47 (22%) patients avaient un indice de performance ECOG ≥ 2 dont 4 un ECOG à 3.

Il faut souligner que le stade ISS à la rechute n'a pas été évalué pour 48% des patients. Parmi les patients avec une donnée (n=126), 39% avaient un stade ISS III.

Traitements antérieurs :

Nombre de lignes de traitements antérieures des patients exposés dans l'ATU de cohorte

		Patients précédemment inclus dans l'ATU nominative (N=41)	Patients nouvellement inclus dans l'ATU de cohorte (N=171)	Total (N=212)
Nombre de lignes de traitements antérieures	N	41	171	212
	Moyenne $\pm$ ET	5,7 $\pm$ 2.2	5,7 $\pm$ 2.1	5,7 $\pm$ 2.1
	Médiane	6.0	5.0	5.0
	Min ; Max	3 ; 11	3 ; 14	3 ; 14
Nombre de lignes de traitements antérieures	3	7 (17%)	21 (12%)	28 (13%)
	4	11 (27%)	37 (22%)	48 (23%)
	5	1 (2%)	31 (18%)	32 (15%)
	6	7 (17%)	33 (19%)	40 (19%)
	≥ 7	15 (37%)	49 (29%)	64 (30%)

Le nombre médian de lignes antérieures de traitement au moment de l'inclusion était de 5 (intervalle de 3 à 14) avec 87% qui avaient reçu 4 lignes et plus. Les patients ayant précédemment reçu Blenrep dans le cadre de l'ATU nominative avaient reçu 6 lignes antérieures en médiane (intervalle de 3 à 11). Sur les 212 patients exposés, 211 avaient reçu au moins un traitement par inhibiteur du protéasome, au moins un traitement par immunomodulateur et au moins un traitement par anticorps monoclonal anti-CD38, conformément au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). 70 % des patients avaient reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques, autogreffe pour 96% d'entre eux.

Le bortezomib (98%) et le carfilzomib (87%) sont les inhibiteurs du protéasome qui ont été les plus administrés aux patients de l'ATU. Concernant les immunomodulateurs, le pomalidomide (94%) et le lénalidomide (99%) ont été les plus prescrits. Le daratumumab a été l'anticorps monoclonal le plus administré antérieurement (92%) et (14%) patients avaient été précédemment exposés à l'isatuximab.

Selon les données recueillies, 85 % des patients étaient triple-réfractaires (réfractaires à au moins un inhibiteur du protéasome, un immunomodulateur et un anticorps monoclonal) et 53 % étaient penta-réfractaires (réfractaires à au moins deux inhibiteurs du protéasome, deux immunomodulateurs et un anticorps monoclonal).

Données recueillies au cours du suivi

Pour l'ensemble des patients (ATU de cohorte et ceux dont le traitement a été initié dans le cadre de l'ATU nominative) la période de suivi médiane est de 10,8 semaines (0 ; 56). Des données de suivi ont été renseignées pour 112 patients exposés (53 %), obtenues par le biais des fiches de suivi qui étaient attendues à chaque cycle de belantamab mafodotin soit tous les 21 jours.

➤ Exposition au traitement

Pendant la période de suivi, la durée médiane d'exposition au traitement était 9 semaines (0 ; 29) pour les patients ayant initié leur traitement directement dans le cadre de l'ATU de cohorte et 32,6 semaines (3 ; 56) pour les patients ayant précédemment initié leur traitement sous ATU nominative.

Les patients ayant initié leur traitement directement dans le cadre de l'ATU de cohorte ont reçu une médiane de $2,8 \pm 1,9$ cycles avec un maximum de 10 cycles.

Pour les patients ayant précédemment initié leur traitement sous ATU nominative, le nombre médian de cycles reçus étaient de $6,1 \pm 3,2$ cycles avec un maximum de 14 cycles.

Le délai moyen entre chaque cycle de traitement était de :

- $23,5 \pm 7,4$ jours pour les patients ayant initié leur traitement directement dans le cadre de l'ATU de cohorte avec un minimum de 19 jours et un maximum de 67 jours.
- $34,9 \pm 35,4$ jours pour les patients ayant précédemment initié leur traitement sous ATU nominative avec un minimum de 19 jours et un maximum de 219 jours.

Lors de la première perfusion, la posologie moyenne administrée était de $2,48 \pm 0,09$ mg/kg et la posologie médiane de 2,50 mg/kg (1,9 ; 2,5) pour les 153 patients pour lesquels la donnée est disponible, conformément au RCP.

Lors de la dernière perfusion, la posologie moyenne administrée était de $2,35 \pm 0,32$ mg/kg et la posologie médiane de 2,50 mg/kg (1,2 ; 2,5) pour les 54 patients pour lesquels la donnée est disponible.

➤ Efficacité du traitement

La réponse au traitement a été renseignée chez 100 patients. L'évaluation est basée sur la meilleure réponse.

Meilleure réponse	N=100
Réponse complète stringente	2 (2,0%)
Réponse complète	4 (4,0%)
Très bonne réponse partielle	11 (11,0%)
Réponse partielle	24 (24,0%)
Réponse minime	2 (2,0%)
Maladie stable	25 (25,0%)
Progression	13 (13,0%)
Non évaluable ou non renseignée	3 (3,0%)
Taux de réponse globale (réponse complète stringente + réponse complète + très bonne réponse partielle + réponse partielle)	41 (41,0%)
Bénéfice clinique (taux de réponse globale + réponse minime)	43 (43,0%)

Données concernant l'arrêt du traitement

Parmi les 228 patients traités, 62 arrêts de traitement ont été enregistrés. La raison principale d'arrêt est la progression du myélome pour 42 patients.

II.2. Données de pharmacovigilance

Les données nationales de pharmacovigilance portent sur tous les cas de pharmacovigilance rapportés dans le cadre de l'ATU de cohorte sur la période du 27 avril 2020 au 5 janvier 2021.

Sur la période concernée, 108 cas de PV reliés au traitement, survenus chez 94 patients (44,3 % des patients exposés) ont été rapportés, dont 66 cas graves.

Pour ces 108 cas, un total de 192 effets indésirables (EI) (dont 108 graves) ont été rapportés.

Parmi ces 192 EI :

- 28 EI ont entraîné une modification de traitement (diminution de posologie) (pour 14 cas)
- 10 EI une interruption temporaire de traitement (pour 6 cas)
- 71 EI ont abouti à l'arrêt définitif du traitement (pour 43 cas).

Sur cette même période, 18 cas d'évolution fatale ont été rapportés parmi lesquels on dénombre 9 cas de progression de la maladie, 4 décès de cause inconnue, 1 décès des suites d'une pneumopathie interstitielle, 1 décès suite à une hémorragie digestive et un hématome sous-dural, 1 décès suite à un choc septique avec péritonite, 1 décès du à la COVID-19 et 1 décès suite à une bactériémie à Staphylocoque avec pneumonie.

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été des troubles oculaires avec 73 EI (38,0 %) dont 27 graves, survenus chez 41 patients (19,3 % des patients exposés). Ces effets indésirables sont attendus d'après le profil de sécurité mis en évidence lors des essais cliniques et le RCP de l'ATU de cohorte. Parmi ces EI oculaires, les effets les plus fréquemment rapportés étaient une kératopathie (23 EI), des troubles de la vision (8 EI), des modifications de l'épithélium cornéen (9 EI), des troubles oculaires (22 EI), une sécheresse oculaire (4 EI).

Parmi ces 73 EI, 10 EI avaient une sévérité de grade 1, 16 EI de grade 2, 3 EI de grade 3 et pour 44 EI, la sévérité était soit inconnue, soit non renseignée.

Caractéristiques des troubles oculaires

Nombre de patients avec au moins 1 effet indésirable (EI), n (% sur le nombre de patients exposés)	Nombre total d'EI
41 (19,3 %)	73
Nombre de patients ayant eu un EI grave	Nombre d'EI graves
16	27
Nombre de patients ayant eu un EI avec issue fatale	Nombre d'EI avec issue fatale
0	0
Nombre de patients avec un EI ayant conduit à un arrêt du traitement	Nombre d'EI ayant conduit à un arrêt du traitement
12	19
Nombre de patients avec un EI ayant conduit à une diminution de dose	Nombre d'EI ayant conduit à une diminution de dose
11	21
Nombre de patients avec un EI ayant conduit à une interruption de traitement	Nombre d'EI ayant conduit à une interruption de traitement
3	5

Le délai moyen de survenue des EI oculaires est de 26 jours [0 ; 184].

Viennent ensuite les effets indésirables liés à la maladie sous-jacente avec 31 progressions du myélome (16,1 %), puis les thrombopénies avec 15 EI (7,8 %) rapportées chez 14 patients (6,6 % des patients exposés).

On dénombre 71 cas de situations particulières sur la période incluant notamment 52 cas avec des intervalles entre les cycles non conformes (hors décalage d'un cycle en raison de la survenue d'effets indésirables) correspondant à 46 patients (< 21 jours et > 24 jours) et 24 cas (correspondant à

21 patients) où la posologie de belantamab mafodotin n'était pas conforme au RCP de l'ATU de cohorte.

Globalement, les données de sécurité recueillies dans le cadre de l'ATU étaient cohérentes avec le profil de sécurité de belantamab mafodotin mis en évidence dans les essais cliniques.

III. CONCLUSION

Compte-tenu de l'ensemble des données collectées, on peut conclure que le profil des patients traités dans le cadre de l'ATU était conforme à l'indication du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), à savoir qu'ils avaient reçu au moins trois lignes de traitement antérieures (87 % avaient reçu ≥ 4 lignes) comprenant au moins un traitement par inhibiteur du protéasome, au moins un traitement par immunomodulateur et au moins un traitement par anticorps monoclonal anti-CD38. Selon les données recueillies, 85 % des patients étaient triple réfractaires et 53 % étaient penta-réfractaires.

D'après les données de réponse disponibles, le taux de réponse globale est de 41 % et le taux de bénéfice clinique est de 43 %.

Dans le cadre de l'ATU de cohorte, les médecins prescripteurs ont reçu pour chaque patient des brochures d'information sur les événements cornéens à leur attention, les brochures à remettre aux ophtalmologues et aux patients, ainsi qu'un courrier de liaison entre l'hématologue/oncologue et l'ophtalmologue accompagné d'une fiche d'examens ophtalmologiques à compléter par l'ophtalmologue. Ce courrier de liaison permettait une adaptation posologique par le prescripteur en fonction des résultats des examens ophtalmologiques si nécessaire.

Au vu des données de pharmacovigilance recueillies dans le cadre de cette ATU, le profil de tolérance de belantamab mafodotin reste conforme à celui mis en évidence lors des essais cliniques et son rapport bénéfice/risque reste favorable.

Toutes les nouvelles informations de pharmacovigilance vont continuer à être surveillées tout au long de l'utilisation de belantamab mafodotin.