

## AUTORISATIONS TEMPORAIRES D'UTILISATION NOMINATIVES ET DE COHORTE

### Vénétoclax AbbVie 10mg/50mg/100mg comprimés pelliculés Résumé des rapports de synthèse N°1 et 2 Période cumulée du 25 Mai 2016 au 14 Février 2017

Le vénétoclax, un inhibiteur oral anti-apoptotique de la protéine BCL-2, a obtenu une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte le 22/08/2016 dans le traitement des adultes atteints de Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC):

- avec une délétion 17p ou une mutation TP53, en échec ou inéligibles à un traitement par au moins un inhibiteur du BCR,
- sans délétion 17p ou mutation TP53, après un traitement de référence et en échec ou inéligibles à un traitement par un inhibiteur du BCR.

Ce rapport de synthèse concerne les données recueillies dans le cadre du Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) sur les périodes successives du 25 mai 2016 au 25 novembre 2016 (1<sup>ère</sup> période) et du 26 novembre 2016 au 14 février 2017 (2<sup>ème</sup> période). Il présente les données des ATU nominatives et de l'ATU de cohorte.

Suite à l'octroi de l'AMM centralisée par la commission Européenne le 05 décembre 2016, la date de fin des ATUs fut le 14 février 2017

#### Données recueillies dans le cadre de l'ATU

##### • Population de patients et de prescripteurs

En cumulé, du 25 mai 2016 au 14 février 2017, 93 patients ont été traités par le vénétoclax dans le cadre d'ATU nominatives et de cohorte.

Parmi ces 93 patients : 53 avaient une délétion 17p et/ou une mutation TP53 et étaient en échec ou inéligibles à un inhibiteur du BCR et 40 patients n'avaient ni délétion 17p ni mutation TP53 et étaient en échec d'un traitement de référence ou inéligibles à un inhibiteur du BCR. .

Le vénétoclax a été prescrit dans le cadre de l'ATU par 75 médecins hématologues (97%) ou spécialistes en maladie du sang (3%).

#### Bilan quantitatif des fiches reçues :

Type de Fiche	Nombre de fiches reçues
Demande d'accès au traitement	93
Initiation	33
Titration de dose	64
Suivi de traitement	36
Arrêt de traitement	16
Déclaration d'effets indésirables	30
Signalement de grossesse	0
TOTAL	272

##### • Caractéristiques des patients

Les patients avaient un âge médian de 69 ans étaient majoritairement des hommes (73%) et 57% d'entre eux présentaient des comorbidités (principalement cardiaques et métaboliques).

En médiane, les patients présentaient la maladie depuis 8 ans. L'ECOG médian était de 1, et 58% des patients présentaient un risque élevé de syndrome de lyse tumorale.

Le nombre médian de lignes de traitements antérieurs à un traitement par vénétoclax était de 4 [0 ; 9], que l'on soit en présence ou non d'une délétion 17p et/ou mutation TP53.

Ainsi, pour les 40 patients sans délétion 17p ni mutation TP53 :

- tous ont reçu précédemment une immunochimiothérapie,
- 60% (24 sur 40 patients) ont reçu un seul inhibiteur de BCR,

- 28% (11 sur 40 patients) ont reçu au moins 2 inhibiteurs de BCR
- 12% (5 sur 40 patients) n'ont reçu aucun inhibiteur de BCR pour cause d'inéligibilité.

Pour les 53 patients ayant une délétion 17p et/ou une mutation TP53 :

- tous les patients, excepté un patient naïf de traitement, ont été traités avec une immunochimiothérapie
- 57% (30 sur 53 patients) ont reçu un seul inhibiteur de BCR,
- 36% (19 sur 53 patients) ont reçu au moins 2 inhibiteurs de BCR
- 7% (4 sur 53 patients) n'ont reçu aucun inhibiteur de BCR pour cause d'inéligibilité.

Les fiches de suivi de traitement ont été reçues pour 49 patients. Tous les patients ont été hospitalisés 24 heures avant l'initiation du traitement et ont été hydratés selon les recommandations du protocole. Le schéma posologique a été respecté avec une initiation à 20 mg/jour puis une augmentation hebdomadaire à 50 mg, 100mg, 200 mg puis 400mg/jour. Huit patients n'ont jamais débuté un traitement par vénétoclax. Le traitement a été initié à une dose réduite à 10mg/jour chez 5 patients, en raison de la prise concomitante d'amiodarone ; la posologie a également été limitée à 200mg/jour en raison d'une prise concomitante d'amiodarone chez un patient en cours de traitement.

Douze (12) ATU nominatives ont été octroyées dans des indications autres que la LLC : 2 pour le traitement du myélome multiple lors de la première période, et 10 lors de la seconde période dans le myélome multiple (3 patients), lymphome folliculaire (3 patients), lymphome du manteau (2 patients), leucémie aigüe myéloïde (1 patient) et lymphome diffus à grande cellules B (1 patient). Les doses recommandées pour ces patients allaient de 400mg/jour à 1200 mg/jour en monothérapie ou en association.

#### **Données de pharmacovigilance pendant les deux périodes considérées**

Du 25 mai 2016 au 14 février 2017, 51 cas de pharmacovigilance ont été rapportés (54.8% des patients) décrivant 136 Evénements Indésirables (EI), dont 37 cas graves décrivant 107 EIs graves (78,67%).

Les EI les plus fréquemment rapportés impliquaient les SOC suivants :

- Affections hématologiques et du système lymphatique (28 événements)
- Troubles Généraux (27 événements)
- Infections et infestations (12 événements)
- Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) (10 événements).
- Affections du système nerveux (9 événements)

#### **• Arrêts de traitement**

Au total, 22 arrêts de traitement ont été rapportés, liés à 33 événements indésirables. Sur les 22 arrêts de traitement, 14 l'ont été en raison d'une évolution fatale.

Événements indésirables ayant entraîné un arrêt de vénétoclax:

Classe de systèmes d'organes	Terme préférentiel MedDRA	Nombre de patients ayant arrêté vénétoclax (N=22)
Néoplasme bénin, malin ou non spécifié	Leucémie lymphoïde chronique	3
	Progression d'un néoplasme malin	2
	Syndrome de Richter	2
	Progression de la maladie	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Décès	2
	Inefficacité du traitement	2
	Échec du traitement	1
	Altération de l'état général	1
	Progression de la maladie	1
	Intolérance au traitement	1
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie	1
	Anémie hémolytique auto-immune	1
	Thrombopénie	1
	Anémie hémolytique	1

Classe de systèmes d'organes	Terme préférentiel MedDRA	Nombre de patients ayant arrêté vénétoclax (N=22)
	Purpura thrombopénique immunologique	1
Affections du système nerveux	Hémorragie cérébrale	1
	Polyneuropathie	1
	Affection du système nerveux	1
Infections et infestations	Infection pulmonaire	1
	Choc septique	1
	sepsis	1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	Détresse respiratoire	1
	Œdème aigu du poumon	1
Affections cardiaques	Insuffisance cardiaque	2
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Arrêt de traitement	1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Syndrome de lyse tumorale	1

- **Décès**

Au total 14 cas de décès ont été rapportés sur la période du 25 Mai 2016 au 14 Février 2017 dont 5 rapportés lors de la première période et 9 rapportés lors de la deuxième période. Tous les cas de décès sont décrits ci-dessous.

- **Progression de la maladie sous-jacente** pour six patients.
- **Hémorragie cérébrale** survenue chez un patient avec LLC avancée qui présentait un taux de plaquettes de 7 G/L avant l'initiation du vénétoclax.
- **Choc septique et insuffisance cardiaque** chez un patient en très mauvais état général qui avait reçu une seule dose de vénétoclax.
- **Syndrome de lyse tumorale** chez une patiente de 84 ans avec LLC depuis 12 ans pour laquelle elle a reçu préalablement 5 traitements. Apparition d'un SLT spontané avant mise sous vénétoclax lors d'une hospitalisation pour initiation de traitement avec amélioration sous Rasburicase (patiente retrouvée avec splénomégalie volumineuse et ECOG score 3). Réapparition d'un nouveau SLT le jour de la première dose de vénétoclax avec amélioration sous Rasburicase. Apparition par la suite d'une insuffisance rénale sans signes électrique d'hyperkaliémie liée au SLT. Au 3eme jour apparition d'une fièvre résistante à l'antibiothérapie avec altération de l'état général, détresse respiratoire, SLT et insuffisance rénale d'évolution fatale.
- **Pneumopathie infectieuse avec neutropénie sévère** chez un patient de 71 ans avec LLC apparue 3 semaines après début de traitement par vénétoclax nécessitant l'arrêt du traitement. Aggravation rapide avec apparition d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique compliqué d'une défaillance multi viscérale avec décès du patient 10 jours plus tard.
- **Suspicion d'un syndrome de Richter** : Aggravation d'une neutropénie préexistante et apparition d'une thrombopénie réfractaire avec hémorragie gastro-intestinale chez un patient de 81 ans avec LLC. Survenue rapide d'un choc hémorragique d'évolution fatale. Ce cas était rapporté comme grave lors de la première période, l'évolution fatale est décrite lors de la deuxième période.
- **Anémie hémolytique auto-immune sévère** avec syndrome fébrile, trois semaines après le début du traitement par vénétoclax chez un patient de 65 ans avec LLC depuis 11 ans traitée préalablement par 5 traitements. Cette anémie s'est compliquée d'une hypoxie cardiaque, pulmonaire et cérébrale avec sepsis Aggravation progressive avec apparition d'une défaillance multi viscérale et persistance d'une hypoxie sévère d'évolution fatale.
- **Un cas très peu documenté**, décès d'un patient qui a reçu préalablement six traitements pour sa LLC.
- **Un cas non documenté de décès**

- **Cas graves**

Sur la période du 25 mai 2016 au 14 février 2017, 37 cas graves avec 107 événements indésirables graves ont été rapportés. Les EI les plus fréquents concernaient les affections hématologiques et principalement la neutropénie.

La neutropénie est un risque identifié du vénétoclax. Parmi les 93 patients inclus dans l'ATU, 12 patients ont présenté 15 événements de neutropénie dont 11 graves. Tous les événements sont survenus chez des patients ayant reçu précédemment de nombreux traitements et la plupart sont survenus dans les 2 premiers mois de traitement par vénétoclax. Généralement, ces événements se sont résolus avec une prise en charge adaptée (comprenant des antibiotiques et des G-CSF) et une diminution de dose ou interruption de traitement. Deux événements ont nécessité l'arrêt de traitement : un était associé à une infection d'issue fatale et l'autre à une transformation de Richter.

- **Syndrome de Lyse Tumorale (SLT)**

Cinq cas de Syndrome de Lyse Tumorale (SLT), risque important identifié du vénétoclax, ont été rapportés.

- **Grossesse**

Aucun cas de grossesse n'a été rapporté avec le vénétoclax dans le cadre des ATU nominatives ni de l'ATU de Cohorte.

## **Conclusion**

Au total, 93 patients ont reçu du venetoclax dans l'indication de la LLC dans le cadre d'ATUs nominatives ou de l'ATU de cohorte. Au sein de cette population, 55% des patients ont présenté un événement indésirable et 40% un événement indésirable grave.

La revue médicale des 51 cas de pharmacovigilance reçus sur cette période n'a pas permis d'identifier de nouveau signal. Les événements étaient cohérents avec le profil de tolérance connu du vénétoclax, la maladie sous-jacente traitée ou les affections chroniques intercurrentes des patients âgés ayant reçu des traitements antérieurs pour leur hémopathie maligne.

L'évaluation des données de pharmacovigilance pendant cette période n'a pas apporté d'informations nouvelles et/ou complémentaires entraînant la modification du profil de tolérance du vénétoclax.