

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION
BRIGATINIB (brigatinib) 30 et 180 mg, comprimés pelliculés
Résumé du rapport de synthèse trimestriel n°1
(Période du 19 Juin 2018 au 18 Septembre 2018)

1. INTRODUCTION

Brigatinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase qui cible ALK (ITK-ALK), l'oncogène ROS1 (*c-ros oncogen 1*) et le récepteur du facteur de croissance 1 de type insuline (IGF-1R). Brigatinib a inhibé l'autophosphorylation d'ALK, et la phosphorylation médiée par ALK de la protéine de signalisation située en aval STAT3 dans des essais *in vitro* et *in vivo*. Brigatinib a inhibé la prolifération *in vitro* de lignées cellulaires exprimant les protéines de fusion EML4-ALK et NPM-ALK, et a démontré une inhibition dose-dépendante de la croissance de xénogreffe de cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) EML4 ALK-positif chez la souris. Brigatinib a inhibé la viabilité *in vitro* et *in vivo* de cellules exprimant des formes mutantes d'EML4-ALK associées à une résistance aux inhibiteurs d'ALK, y compris G1202R et L1196M.

Aux États-Unis, Brigatinib (ALUNBRIG®) a été approuvé par la FDA selon une procédure accélérée :

- Le 28 avril 2017, dans l'indication « *traitement des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) avancé ALK-positif ayant progressés ou étant intolérants au crizotinib.* »

En France, sur la base des résultats de l'étude pivotale ALTA¹ l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a autorisé la mise à disposition précoce de Brigatinib dans le cadre d'Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) nominatives dès aout 2016 puis dans le cadre d'une ATU dite de cohorte (ATUc), accordée le 23 mai 2018 dans l'indication suivante :

« *Traitement des patients adultes non éligibles à un essai clinique en cours, atteints d'un CBNPC avancé présentant un réarrangement du gène ALK (ALK positif), prétraités par Crizotinib et pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée disponible.* »

Cette mise à disposition, encadrée par un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations, a officiellement débuté le 18 juin 2018.

- Le 22 novembre 2018, l'EMA a accordé une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour la spécialité Alunbrig (brigatinib) dans l'indication suivante :

« *Alunbrig est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant un réarrangement du gène ALK (ALK positif) et prétraités par crizotinib.* »

Ce résumé du 1^{er} rapport de synthèse couvre la période du 19 juin 2018 au 18 septembre 2018.

2. Données recueillies dans le cadre de l'ATU nominative et de cohorte

2.1 Données cliniques et démographiques

Sur la période concernée, 117 patients ont fait l'objet d'une demande d'accès au traitement par brigatinib. Parmi ces 117 demandes, 103 ont été acceptées conformément aux critères d'éligibilité du protocole d'utilisation thérapeutique, 10 (8.6%) ont été refusées car les patients ne répondaient pas aux critères cités ci-dessus et 4 (3.4%) ont été annulés par le centre demandeur. Parmi les 103 demandes validées, 23.3% (n=24) concernent des nouveaux patients et 76.7% (n=79) concernent des patients initialement traités dans le cadre des ATUn.

¹ ALTA : Étude de phase II, multicentrique randomisée 1:1 entre brigatinib 90 mg et 180 mg (sans contrôle), en ouvert, chez des patients réfractaires au crizotinib, prétraités ou non par chimiothérapie.

Concernant la répartition des patients, les régions de France les plus représentées ont été l'Île-de-France (31.1%), la région Auvergne-Rhône-Alpes (20.4%), la région Provence-Alpes-Côte d'Azur (10.7%) et la région Normandie (9.7%).

Le traitement a été initié chez 102 des 103 patients validés par le laboratoire Takeda.

Caractéristiques des patients et de leur maladie lors de la demande d'accès à l'ATU de cohorte

L'analyse a porté sur un total de 102 patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant un réarrangement du gène ALK (ALK positif), prétraités par Crizotinib :

- La majorité des patients est de sexe féminin (n= 66, 65%),
- L'âge médian est de 60.5 ans (intervalle 19 à 84 ans),
- L'indice de performance ECOG était de 0 - 1 chez 94% des patients (n=96),
- 99% (n=99) des patients présente un CBNPC de stade IV et de type adénocarcinome (n= 96, 98%),
- Le délai médian entre le diagnostic de CBNPC et l'accès au brigatinib est de 3 ans,
- Principales localisations métastatiques : cérébrales (n=55, 53.9%), osseuses (n= 43, 42.2%), hépatiques (n=24, 23.5 %), surrénales (n=4, 3.9%),
- 93% (n=93) des patients traités² ont reçu le brigatinib en 3ème ligne et plus. Pour 32 patients (32%) le brigatinib a été reçu en 5ème ligne de traitement,

Tableau n°1 : Détails sur la nature des traitements antérieurs

	Chimiothérapie cytostatique	ITK-ALK	Autres	Effectif
1 ^{ère} ligne	à base de sels de platine (n=57)	crizotinib (n=39) ceritinib (n=1)	ITK-EGFR (n=1) Non précisé (n=1)	N= 99
2 ^{ème} ligne	à base de sels de platine (n=6) pemetrexed en monothérapie (n=10) docetaxel (n=1) paclitaxel (n=1) vinorelbine (n=1)	crizotinib (n=39) ceritinib (n=28) alectinib (n=1) brigatinib (n=2)	ITK-EGFR (n=4) bévacizumab (n=1) ibrutinib (n=1) radiothérapie (n=1)	N= 96
3 ^{ème} ligne	à base de sels de platine (n=10) docetaxel (n=3) pemetrexed en monothérapie (n=2) paclitaxel (n=1)	crizotinib (n= 14) ceritinib (n=32) alectinib (n=1) brigatinib (n=5) lorlatinib (n=2)	ITK-EGFR (n=1) bévacizumab (n=1) nivolumab (n=1) radiothérapie (n=1)	N= 74

2.2 Données de suivi

A ce jour les données de suivi disponibles concernent 44 patients (43.1%). La durée du traitement a été calculée chez les patients pour lesquels une date de début de traitement est disponible :

- fiche de suivi à 1 mois (40 patients)
- fiche de suivi trimestrielle (4 patients)

La durée médiane du suivi était de 36 jours (intervalle de 8 à 75).

Réponse aux traitements

La réponse au traitement selon les critères RECIST a été rapportée pour 6 patients.

Au cours de la période de suivi, la meilleure réponse au traitement décrite était la suivante :

- Réponse complète (n=1, 16.6%)
- Réponse partielle (n=3, 50%)

² L'information n'est disponible que pour 100 patients.

- Maladie stable (n=1, 16.6%)
- Progression de la maladie (n=1, 16.6%)

Arrêt définitif de traitement

Sur la période concernée, 5 arrêts définitifs de traitement ont été rapportés au laboratoire. La raison de ces arrêts était:

- Progression de la maladie (n=4)
- Décès (n=1)

3. DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE

Au 18 septembre 2018, 39 effets indésirables (événements considérés comme reliés au traitement) ont été rapportés chez 21 patients (20,6% des patients traités) avec le brigatinib depuis sa mise à disposition dans le cadre de l'ATU de cohorte. Parmi ces 39 effets indésirables, 7 étaient graves (médicalement significatif (6), fatal (1)) et concernaient 5 patients (4,9%).

Nombre d'effets indésirables / patients (% des patients traités)	Nombre d'effets indésirables graves / patients (% des patients traités)	Nombre de d'effets indésirables avec issue fatale / patients (% des patients traités)
39 / 21 (20.6%)	7 / 5 (4.9%)	1 / 1 (1.0%)

Un cas de décès a été rapporté au cours de la 1^{ère} période:

- Un homme de 61 ans qui décède d'une détresse respiratoire 63 jours après avoir débuté un traitement par brigatinib à la posologie de 180 mg par jour. La relation de causalité entre la détresse respiratoire fatale et la prise de brigatinib n'est pas établie compte tenu de la progression concomitante de la néoplasie (cancer pulmonaire avancé).

Les autres effets indésirables graves sont :

- une tachycardie, des palpitations, et une dyspnée chez un patient ;
- une élévation de la créatine phosphokinase sanguine chez deux patients ;
- une insuffisance rénale chez un patient.

CONCLUSION

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été détecté. Les données de sécurité évaluées sont cohérentes avec le profil de sécurité connu du médicament et confortent le rapport bénéfice/risque positif du Brigatinib.