

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE

RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N° 1 APALUTAMIDE 60 mg, comprimé pelliculé

Période du 3 septembre 2018 au 3 décembre 2018

I. Introduction

Apalutamide est un inhibiteur sélectif des récepteurs aux androgènes (RA) qui se lient directement au domaine de liaison du ligand du RA. Il se présente sous la forme d'un comprimé pelliculé dosé à 60 mg et est destiné à une administration orale.

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a accordé le 20 juin 2018 la première Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative (ATUn) pour Apalutamide 60 mg. Cette molécule a été dispensée en France dans ce cadre depuis le 3 juillet 2018.

Apalutamide 60 mg, comprimé pelliculé bénéficie d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte depuis le 2 août 2018 encadrée par un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) dans l'indication suivante :

« Apalutamide est indiqué dans le traitement des hommes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un temps de doublement du taux de PSA inférieur ou égal à 10 mois»

Les critères d'éligibilité à l'ATU de cohorte étaient les suivants :

- Castration chimique ou chirurgicale,
- Résistance à la castration avec un traitement par suppression androgénique (ADT) continu (testostéronémie < 50 ng/dl avec progression biologique PSA confirmée),
- Risque élevé de développement de métastases, défini par un temps de doublement du taux de PSA (PSADT) ≤ 10 mois,
- Absence de preuve radiographique de métastases détectables par scintigraphie osseuse et tomодensitométrie.

Une précaution supplémentaire était demandée concernant l'électrocardiogramme (ECG) : seuls les patients avec un intervalle QT corrigé (Fridericia - QTcF) < 480 ms pouvaient être éligibles à l'ATU de cohorte.

La posologie, les contre-indications et les mises en garde spéciales et précautions d'emploi sont détaillées dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'ATU de cohorte.

L'ATU de cohorte a débuté le 3 septembre 2018.

Ce rapport couvre les données collectées pendant les périodes suivantes :

➤ Du 3 juillet 2018 au 2 septembre 2018 (prolongé au 3 décembre 2018 pour certains patients sous ATU nominative (ATUn) toujours administrativement valide pendant la période de l'ATU de cohorte) : période qui correspond à l'ATU nominative accordée sans Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) par l'ANSM. Pour les patients traités par ATU nominative, les données disponibles sont des données de pharmacovigilance remontées spontanément par les notificateurs, ainsi que les données collectées dans le cadre du PUT pour les patients qui sont passés de l'ATUn à l'ATUc.

➤ Du 3 septembre 2018 au 3 décembre 2018 : période qui correspond à l'ATU de cohorte (ATUc). Pour les patients dans l'ATU de cohorte, les données disponibles sont les données de pharmacovigilance et les données collectées dans le cadre du PUT, y compris pour les patients qui sont passés de l'ATUn à l'ATUc.

II. Données recueillies dans le cadre de l'ATU <nominative> <de cohorte> protocolisée

II.1. Données cliniques et démographiques recueillies

Du 26 juin 2018 au 2 septembre 2018, Janssen-Cilag a reçu une ATU nominative, accordée par l'ANSM, pour 4 patients. Au 3 décembre 2018, 3 de ces patients étaient passés de l'ATU nominative à l'ATU de cohorte.

Du 3 septembre 2018 au 3 décembre 2018, période qui correspond aux trois premiers mois de l'ATU de cohorte avec PUT, 27 formulaires de demande d'accès au traitement ont été reçus. Parmi ces 27 demandes, 7 n'ont pas encore été acceptées, 1 a été rejetée car les critères d'inclusion n'étaient pas respectés (intervalle QTcF en dehors de la normale) et 19 ont été acceptées par Janssen-Cilag. Sur cette même période, Janssen-Cilag n'a reçu aucune demande supplémentaire d'accès au traitement par l'ATU nominative.

La population analysée comprenait 22 patients, dont 3 patients issus de l'ATU nominative.

Selon l'indication, tous les patients traités par apalutamide étaient des hommes. L'âge médian de ces patients était de 74 ans (avec un intervalle [valeur minimale ; valeur maximale] de [56,0 ; 92,0]).

Tous les patients (n=21, 100,0 %) étaient résistants à la castration, avaient une testostéronémie < 50 ng/dL et une progression biologique confirmée.

Tous les patients (n=22, 100,0 %) avaient un temps de doublement du taux de PSA ≤ 10 mois, leurs demandes respectaient l'indication du produit et les patients ne pouvaient pas participer à un essai clinique.

Les médecins ont confirmé l'absence de métastases pour l'ensemble des patients sur la base des résultats d'une imagerie récente comme demandé dans le PUT. Les patients traités avec apalutamide avaient une durée médiane entre l'imagerie et la date de demande d'accès au traitement de 16 jours (n=22, [-83,0 ; 64,0]). L'examen le plus récent pour la plupart des patients (n=16, 72,7 %) était une tomodensitométrie et une scintigraphie osseuse.

Tous les patients (n=22, 100 %) ont eu une prescription de 240 mg d'apalutamide par jour (4 comprimés de 60 mg par jour).

Données issues du suivi des patients dans le cadre de l'ATU de cohorte

Quatre (4) patients de l'ATUc ont effectué leur visite de suivi à 4 semaines.

La dose n'a été modifiée pour aucun patient (n=4, 100 %). Aucun patient ne présentait de signe de progression du cancer de la prostate (n=4, 100 %). Les données d'ECG ont été collectées à la visite de suivi à 4 semaines pour tous les patients (n=4, 100 %). Toutes les valeurs de QTcF étaient inférieures à 480 ms. Un renouvellement de la prescription a été fait pour une dose de 240 mg par jour pour tous les patients (n=4, 100 %).

Au moment de l'extraction des données pour ce rapport (3 décembre 2018), 3 patients issus de l'ATUn avaient réalisé leur visite de suivi à 3 mois. Aucun patient ne présentait de signe de progression du cancer de la prostate.

Un seul patient avait des données sur le taux de PSA (0,43 ng/mL), la glycémie à jeun (0,89 g/L) et la lipidémie : le dosage des triglycérides était de 1,26 g/L, celui du cholestérol total était de 2,75 g/L, et ceux du cholestérols HDL et LDL étaient de 0,77 et 1,73 g/L, respectivement. Un ECG a été réalisé à 3 mois pour les 3 patients. Toutes les valeurs de QTcF étaient inférieures à 480 ms. Tous les patients ont eu un renouvellement de prescription pour une dose de 240 mg.

Arrêt définitif du traitement

Durant la période d'ATU nominative concernée par ce rapport, aucun arrêt définitif du traitement n'a été signalé à Janssen-Cilag. Pendant la période d'ATU de cohorte concernée par ce rapport, trois arrêts de traitement ont été signalés à Janssen-Cilag suite à la survenue d'effets indésirables décrits dans la partie pharmacovigilance. Au moment du gel de la base de données, l'information concernant s'il s'agissait d'un arrêt définitif ou temporaire (avec réintroduction) d'apalutamide n'était pas disponible.

II.2. Données de pharmacovigilance sur la période et en cumulé

Données de tolérance concernant les patients traités dans le cadre de l'ATU nominative sans PUT

Durant la période d'ATU nominative sans PUT concernée par ce rapport, un (1) cas a été reçu et a été évalué comme étant grave. Ce cas contenait trois (3) effets indésirables (arythmie ventriculaire, fibrillation auriculaire, dyspnée d'effort), tous considérés comme graves et confirmés médicalement. Ce patient a ensuite été inclus dans l'ATU de cohorte.

Pendant cette période et dans le cadre de l'ATU nominative sans PUT :

- aucun cas fatal n'a été déclaré avec apalutamide,
- aucune déclaration d'exposition à apalutamide pendant la grossesse ou l'allaitement n'a été rapportée,
- aucune utilisation dans des situations spéciales n'a été rapportée.

Données de tolérance concernant les patients traités dans le cadre l'ATU de cohorte avec PUT

Durant la période d'ATU de cohorte avec PUT concernée par ce rapport, quatre (4) cas ont été reçus, comprenant trois (3) cas graves et un cas (1) non grave. Ceux-ci correspondent à un total de huit (8) effets indésirables, tous confirmés médicalement, qui englobent quatre (4) effets indésirables non graves (asthénie, arthralgie, syndrome des jambes sans repos, paresthésie) et quatre (4) effets indésirables graves (arythmie paroxystique, fibrillation auriculaire, et 2 intervalles QT prolongés à l'électrocardiogramme).

Trois cas d'arrêt du traitement apalutamide ont été reçus pendant la période couverte par ce rapport. Le premier cas renvoie à un patient qui a arrêté le traitement pour un syndrome des jambes sans repos et picotement. Le deuxième cas renvoie à un patient qui a arrêté apalutamide à cause d'un intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme et une asthénie. Le troisième cas renvoie à un patient qui a interrompu, en accord avec son médecin, son traitement par apalutamide pendant 7 jours pour cause de vacances programmées et en prévention de la survenue d'une fibrillation auriculaire.

Pendant cette période et dans le cadre de l'ATU de cohorte avec PUT,

- aucun cas fatal n'a été déclaré avec apalutamide,
- aucune déclaration d'exposition à apalutamide pendant la grossesse ou l'allaitement n'a été rapportée,
- aucune utilisation dans des situations spéciales n'a été rapportée.

Conclusion

En novembre 2018, la version mise à jour des recommandations du Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU) a ajouté apalutamide dans les options de traitement pour les patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) (Rozet et al. Prog Urol 2018). Le 14 janvier 2019, la Commission Européenne a accordé une autorisation de mise sur le marché pour Erleada® 60 mg (apalutamide) pour les patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique de risque élevé de développer une maladie métastatique (PSADT \leq 10 mois).

Au vu du nombre limité de cas de pharmacovigilance reçus pendant la période concernée par ce rapport, la revue des données de tolérance n'a pas permis d'identifier de problèmes significatifs de tolérance. Toutes les données de tolérance présentées dans ce rapport sont conformes au profil de tolérance établi dans le RCP de l'ATU de cohorte et dans le RCP approuvé par l'EMA.

Au regard de ces éléments, le rapport bénéfice-risque d'apalutamide demeure inchangé. Les données recueillies dans le cadre de l'ATU sont incluses dans l'évaluation continue du profil de sécurité d'apalutamide réalisée par Janssen-Cilag.