

**AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION  
DE COHORTE  
RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N° 2  
APALUTAMIDE 60 mg, comprimé pelliculé**

Période du 3 septembre 2018 au 20 février 2019

**I. Introduction**

Le 20 juin 2018, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a accordé la première Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative (ATUn) pour l'utilisation d'Apalutamide 60 mg, comprimé pelliculé administré oralement. Ce médicament a été mis à disposition en France dans ce cadre depuis le 3 Juillet 2018.

Par la suite, une ATU de cohorte a été octroyée pour cette spécialité par l'ANSM le 2 Août 2018. Celle-ci est encadrée par un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) dans l'indication suivante (pour ATU de cohorte) :

« *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.* »

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

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)  $\leq$  10 mois
- Absence de preuve radiographique de métastases détectables par scintigraphie osseuse et tomographie

A la demande de l'ANSM, une précaution supplémentaire a été mise en place concernant l'électrocardiogramme (ECG) : seuls les patients avec un intervalle QTc <480 ms pouvaient être inclus dans l'ATU de cohorte.

Le 14 Janvier 2019, la Commission Européenne a accordé une autorisation de mise sur le marché pour ERLEADA® 60 mg, comprimé pelliculé (Apalutamide) dans l'indication suivante : « *Erleada est indiqué dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un risque élevé de développer une maladie métastatique (voir rubrique 5.1)* ».

Ce second rapport couvre les données collectées pendant les périodes suivantes :

- Du 4 Décembre 2018 au 20 Février 2019 (période non cumulative)
- Du 3 Septembre 2018 au 20 Février 2019 (période cumulative incluant aussi les patients ayant bénéficié d'une ATUn du 26 juin 2018 au 2 septembre 2018)

Ce résumé présente les données collectées pendant la période cumulative.

## **II. Données recueillies dans le cadre de l'ATU**

### *II.1. Données cliniques et démographiques recueillies*

#### **Population des patients**

Du 26 Juin 2018 au 2 Septembre 2018, Janssen-Cilag a reçu des demandes d'ATU nominative, accordée par l'ANSM, pour 4 patients. Au 20 février 2019, ces 4 patients étaient inclus dans l'ATU de cohorte.

Du 3 Septembre 2018 au 20 Février 2019, 60 demandes d'accès au traitement ont été évaluées pour l'ATU de cohorte et aucune nouvelle demande d'ATU nominative n'a été reçue. Au 20 Février 2019, parmi ces 60 demandes, 48 ont été acceptées, 4 étaient toujours en cours d'évaluation (en attente de validation) et 8 ont été rejetées (les raisons de rejet étaient statut métastatique, antécédents de crises d'épilepsie ou de maladies pouvant causer une crise d'épilepsie, traitement actuel connu pour abaisser le seuil épileptogène, intervalle QTcF  $\geq$  480ms).

Au total, il y a eu 52 patients éligibles (48 inclus dans l'ATUc et 4 provenant de l'ATUn), parmi lesquels 51 patients ont été traités (un patient a évolué vers un stade métastatique entre la validation de la demande et la commande du traitement).

#### **Caractéristiques principales des patients et de la maladie au moment de la demande d'accès au traitement par Apalutamide (ATUn et ATUc)**

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 [min ; max] de [56 ; 97]).

La durée médiane depuis le diagnostic du cancer de la prostate des patients traités par Apalutamide était de 10,8 ans (n=50\*, [1,2 ; 23,4]). La durée médiane entre le diagnostic et la première castration était de 3,6 ans (n=48\*, [0,0 ; 20,6]). La durée médiane entre la première castration et la date de demande d'accès au traitement était de 4,9 ans (n=49\*, [1,0 ; 18,8]).

Tous les patients respectaient l'indication thérapeutique du produit (cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un temps de doublement du taux de PSA  $\leq$  10 mois). Les médecins ont confirmé l'absence de métastases pour l'ensemble des patients. L'examen d'imagerie le plus récent pour la plupart des patients était une tomodensitométrie

---

\* Données non renseignées pour certains patients

(n=38\*, 74.5%) et/ou une scintigraphie osseuse (n=37\*, 72.5%). Les patients traités avec Apalutamide avaient une durée médiane entre le dernier ECG et la date de demande d'accès au traitement de 5 jours (n=51, [-46,0 ; 322,0]) et leur intervalle QTcF médian était de 420 ms (n=51, [338,0 ; 474,0]).

En ce qui concerne les antécédents médicaux, 29,4% des patients (n = 15) avaient une hypertension rapportée par leur médecin. Cette hypertension était contrôlée avec une pression systolique médiane de 137 mmHg (n = 15, [120,0 ; 180,0]) et une pression diastolique médiane de 75 mmHg (n = 15, [60,0 ; 90,0]). Aucun antécédent de torsade de pointes, de troubles neurologiques, de convulsions ou de maladies prédisposant aux convulsions n'a été signalé.

Une posologie de 240 mg d'Apalutamide par jour a été prescrite à 50 patients (un médecin n'a pas renseigné l'information dans le formulaire mais le pharmacien a passé une commande pour un dosage de 240mg).

#### **Suivi des patients dans le cadre de l'ATU de cohorte**

La durée médiane de suivi sous traitement par apalutamide pour la période cumulative était de 32 jours (n=28\*, [6 ; 100]).

- Visite de suivi à 4 semaines (n=30 patients)

Aucune progression du cancer de la prostate n'a été rapportée (n=30, 100%).

Pour les patients de l'ATUn, le suivi à 4 semaines n'était pas obligatoire.

Un total de 26 patients a eu un renouvellement de dose à 240 mg, un patient a eu un renouvellement de dose à 180 mg et un patient a eu un renouvellement de dose à 120mg. Deux données n'étaient pas renseignées dans le formulaire rempli par le médecin.

Les données d'ECG ont été renseignées pour 28 patients dont un patient de l'ATUn (donnée non renseignée pour deux patients ATUn car non obligatoire dans cette situation). Toutes les valeurs de QTcF étaient inférieures à 480 ms.

- Visite de suivi à 3 mois (n=12 patients)

Pour la plupart des patients (n = 10\*), aucune modification de dose n'a eu lieu après 3 mois de traitement. Un seul patient a eu une modification de dose, passant de 180mg à 240 mg (suite à l'apparition d'un effet indésirable, fibrillation atriale, ayant entraîné une diminution de la dose, le médecin est revenu à la dose initiale après résolution de l'effet indésirable). La donnée n'était pas renseignée pour un patient mais le pharmacien a passé une commande pour un dosage de 240mg.

---

\* Données non renseignées pour certains patients

Pour 10 patients, les médecins ont fourni un ECG et l'ensemble des valeurs QTcF étaient inférieures à 480 ms. La valeur du QTcF à 3 mois pour un patient a été rapportée en dehors de la plateforme (481ms). Un suivi spécifique chez le cardiologue a été réalisé sans identifier un allongement de l'intervalle QT (QTcF = 424 ms).

La valeur médiane de PSA était de 0,43 ng / mL ([0,04 ; 4,3] ; aucune donnée de PSA n'était demandée à l'initiation, ni après un mois d'exposition).

Aucune progression du cancer de la prostate n'a été rapportée.

- Visite de suivi à 6 mois (n=2 patients)

Deux patients provenant de l'ATU ont réalisé une visite à six mois. Aucune modification de dose n'a eu lieu.

Pour un patient, une donnée d'ECG a été collectée avec une valeur du QTcF de 492 ms (l'intervalle QTcF initial était de 472 ms). Cette valeur a été obtenue dans le service du médecin mais n'a pas été réévaluée par un cardiologue. Trois mois auparavant, une augmentation de la valeur QTcF avait été identifiée dans le service du médecin. L'évaluation cardiologique supplémentaire demandée n'avait pas retrouvé l'allongement de l'intervalle QT à ce moment-là.

Aucun signe de progression de la maladie n'a été observé chez ces deux patients.

### **Interruption ou arrêt définitif du traitement**

Du 3 Septembre 2018 au 20 Février 2019, quatre arrêts de traitement et une interruption de traitement ont été signalés à Janssen-Cilag. De plus amples détails sont fournis dans la section de pharmacovigilance de ce résumé.

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

### **Revue des données de tolérance pour les patients traités dans l'ATU**

Pendant la période d'ATU nominative sans PUT et la période d'ATU de cohorte avec PUT, 13 patients ont présenté un ou plusieurs effets ou événements indésirables. Ceux-ci correspondent à 13 cas, dont 12 cas graves et un cas non grave.

Parmi ces 13 cas, 8 incluant au moins un effet indésirable (EI) considéré comme lié par les notificateurs (c'est-à-dire des cas liés) correspondent à un total de 16 EI, dont 11 graves (fibrillation auriculaire (2); arythmie paroxystique; arythmie ventriculaire; asthénie; intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme (3); perte de conscience; hallucination; dyspnée d'effort) et 5 EI non graves (vertige; asthénie; arthralgie; paresthésie; syndrome des jambes sans repos).

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

- 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
- une utilisation dans des situations spéciales a été rapportée (erreur médicamenteuse : due à une mauvaise compréhension du patient de la posologie, une dose de 60mg par jour au lieu de 240mg par jour a été prise)

### **Interruption ou arrêt de traitement**

Quatre cas d'arrêt de traitement par Apalutamide ont été remontés : trois survenus deux mois après l'initiation et un survenu cinq jours après l'initiation du traitement. Ces arrêts sont dus à l'apparition d'un EI. Les EI observés étaient :

- 1<sup>er</sup> cas : intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme, arthralgie et asthénie ;
- 2<sup>ème</sup> cas : asthénie de grade 2 et hallucinations ;
- 3<sup>ème</sup> cas : vertige et perte de conscience ;
- 4<sup>ème</sup> cas : syndrome des jambes sans repos et fourmillements.

Trois EIs ont été résolus après l'arrêt du traitement (arthralgie ; vertige ; perte de conscience). Quatre EIs étaient en cours de résolution après l'arrêt du traitement (intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme, asthénie, syndrome des jambes sans repos ; fourmillements). Un EI n'était pas résolu (asthénie de grade 2) et l'évolution n'a pas été rapportée pour le dernier EI rapporté (hallucination).

Un cas d'interruption du traitement a été remonté, en prévention de la fibrillation auriculaire lors d'un voyage prévu de sept jours en accord avec le médecin.

Une évaluation cardiologique a été réalisée pour le patient ayant eu une perte de conscience et aucun allongement de l'intervalle QTc n'a été trouvé.

### **Suivi spécifique autour de l'allongement de l'intervalle QT**

Comme convenu avec l'ANSM dans le cadre de l'ATU de cohorte, un suivi rapproché de l'allongement de l'intervalle QT a été effectué via la réalisation d'un ECG lors de la demande d'accès au traitement (critère d'éligibilité : QTcF <480ms) puis à la visite à 4 semaines (état d'équilibre avec Apalutamide). À tout moment de la prise en charge, les médecins avaient la possibilité de réaliser des ECG supplémentaires si jugés nécessaires et de communiquer les résultats à Janssen Cilag.

Au cours de ce suivi, huit cas rapportant un effet/événement indésirable "intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme" ont été retenus, lorsque la valeur QTcF était supérieure à 450 ms et avait augmentée par rapport à la valeur précédente.

Trois cas ont été considérés comme reliés à l'Apalutamide par les notificateurs et cinq n'ont pas été considérés comme reliés par les notificateurs.

Une autre étiologie est envisageable pour l'ensemble de ces cas avec « intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme », en tenant compte des facteurs de confusion et des traitements concomitants reçus par les patients. Ainsi, Janssen-Cilag a considéré ces cas avec « intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme » comme non-reliés à l'Apalutamide.

Pour l'ensemble des cas avec « intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme », aucune séquelle clinique, arythmie ventriculaire ou torsade de pointes n'a été rapportée.

### **Conclusion**

Pendant la période concernée par ce rapport, aucune progression de la maladie n'a été observée chez les patients recevant Apalutamide.

La revue des données de tolérance n'a pas identifié de nouveaux 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, et dans le rapport de l'étude clinique de SPARTAN.

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.

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 F. et al. French cCAFU guidelines - Update 2018-2020: Prostate cancer. Progrès en Urologie 2018; 28(12S)) : S79-S130. DOI:10.1016/j.purol.2018.08.011).