

Daratumumab 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
RESUME DU RAPPORT D'ATU DE COHORTE
Période du 9 mai 2016 au 20 juin 2016
(étendue du 1^{er} mars 2016 au 20 juin 2016 pour les données de pharmacovigilance)

INTRODUCTION

Daratumumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1k qui se lie aux plasmocytes malins exprimant le CD38.

L'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé (ANSM) a accordé le 8 avril 2016, une ATU dite « de cohorte » pour l'utilisation du daratumumab 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion.

« *Daratumumab est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels :*

- *les lignes de traitements antérieurs incluaient au moins un inhibiteur du protéasome et au moins un agent immunomodulateur, dont le pomalidomide, sauf en cas de non éligibilité à ce dernier traitement,*
- et*
- *dont la maladie a progressé lors du dernier traitement, en l'absence de toute alternative thérapeutique disponible appropriée. »*

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

- Hémoglobine > 7 g/dL
- Numération des polynucléaires neutrophiles > 500/mm³
- Plaquettes ≥ 50 000/mm³
- ALAT ≤ 2,5 x LSN, ou bilirubine ≤ 2 x LSN (en cas de syndrome de Gilbert : bilirubine directe ≤ 2 x LSN)
- Débit de filtration glomérulaire (calculé selon la méthode Cockcroft-Gault ou l'équation de MDRD) > 20 ml/min/1,73 m²
- ECOG < 3
- Absence d'asthme sévère ou non contrôlé ou BPCO avec un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) < 50%

L'ATU de cohorte a démarré le 9 mai 2016.

Le rapport décrit les données collectées au cours des deux périodes suivantes :

- *Du 1^{er} mars 2016 au 8 mai 2016 (étendue au 20 juin 2016 pour les patients non éligibles à l'ATU de cohorte, ou les patients avec une ATU nominative encore valide pendant la période de l'ATU de cohorte). Pour les patients traités dans le cadre de l'ATU nominative, seules des données de pharmacovigilance sont disponibles.*
- *Du 9 mai 2016 au 20 juin 2016 : période correspondant à l'ATU de cohorte. Pour les patients traités dans le cadre de l'ATU de cohorte, les données disponibles sont les données de pharmacovigilance et les données collectées dans les fiches de suivi du PUT.*

1. POPULATION DE PATIENTS

Daratumumab a fait l'objet d'une demande auprès du laboratoire pour 256 patients pendant la durée totale de l'ATU (ATU nominative et ATU de cohorte).

Entre le 1^{er} mars 2016 et le 8 mai 2016, Janssen-Cilag a reçu des ATU nominatives octroyées par l'ANSM (incluant des renouvellements) pour 130 patients.

Entre le 9 mai 2016 et le 20 juin 2016, période correspondant à l'ATU de cohorte avec un PUT, 183 demandes d'accès au traitement ont été reçues par le laboratoire Janssen. Parmi ces 183 demandes, 3 ont été refusées car les patients ne répondaient pas aux critères d'éligibilité de l'ATU de cohorte. Au cours de cette même période, Janssen-Cilag a reçu des ATU nominatives pour 10 nouveaux patients, ne répondant pas aux critères d'éligibilité de l'ATU de cohorte.

2. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ET DE LEUR MALADIE LORS DE LA DEMANDE D'ACCES A L'ATU DE COHORTE

La population d'analyse de l'ATU de cohorte était de 180 patients, incluant 64 patients issues de l'ATU nominative.

L'âge médian des patients était de 66,8 ans (intervalle: [34,8 ; 86,6]), le rapport des sexes était équilibré (hommes 49,4%, femmes 50,6%), le poids médian était de 67,0 kg (intervalle : [40,0 ; 120,0]).

Le temps median depuis le diagnostic initial était de 5,8 ans (intervalle: [0,5 ; 31,9¹]).

Les patients ont reçu en médiane 5 lignes de traitements antérieures (intervalle : [2,0 ; 10,0]) avant de recevoir daratumumab dans le cadre de l'ATU. 82,8% (n=149) des patients avaient reçu précédemment plus de 3 lignes de traitement antérieures.

Tous les patients avaient un myélome multiple en rechute et réfractaire et ont reçu au moins un inhibiteur de protéasome (IP) et un agent immunomodulateur (IMiD) lors des lignes de traitement antérieures.

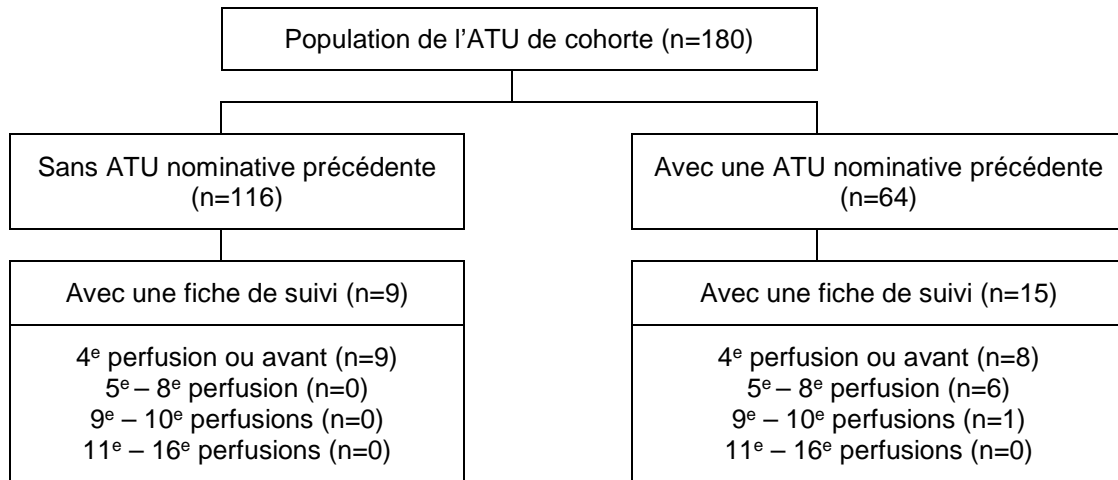
Les traitements antérieurs incluaient bortézomib (100,0%), lénalidomide (98,9%), pomalidomide (93,9%), dexaméthasone (93,3%), melphalan (67,8%), cyclophosphamide (60,6%), bendamustine (53,9%), thalidomide (45,0%), prednisone (38,3%), carfilzomib (15,6%) et panobinostat (3,3%).

54,4% des patients (n=98) ont reçu au moins une greffe de cellules souches hématopoïétiques, principalement une autogreffe.

¹ L'exactitude de cette valeur n'a pas été confirmée par le médecin.

3. SUIVI DES PATIENTS DANS LE CADRE DE L'ATU DE COHORTE

Durant l'ATU de cohorte, au moins une fiche de suivi a été envoyée au laboratoire pour 24 patients :



Le nombre de fiches de suivi reçues était limité en raison de la courte durée de l'ATU de cohorte (6 semaines).

La durée médiane de suivi des patients était de 28,5 jours, le nombre médian d'injections reçues était de 4.

L'efficacité a été évaluée par les médecins chez 15 patients. La meilleure réponse au traitement rapportée était la suivante :

- Très bonne réponse partielle (n=4)
- Réponse partielle (n=4)
- Réponse minimale (n=3)
- Maladie stable (n=2)
- Progression de la maladie (n=2)

4. ARRÊT DÉFINITIF DE TRAITEMENT

Entre le 1^{er} mars 2016 et le 8 mai 2016 (période de l'ATU nominative), 9 arrêts définitifs de traitement ont été rapportés au laboratoire. Les raisons d'arrêts de traitement rapportées étaient les suivantes :

- Événement indésirable (n=3) :
 - Extravasation,
 - État confusionnel et encéphalopathie métabolique
 - Bronchospasme
- Décès du patient (n=6). Le lien de causalité entre le décès et daratumumab a été évalué comme possible par le laboratoire pour les six cas. Les causes de décès rapportées étaient les suivantes :
 - Progression d'un lymphome plasmablastique
 - Mauvais état général de santé lié à la maladie
 - Acidose métabolique, tachycardie, polypnée, asthénie et leucocytose
 - Surcharge en volume hydrique, somnolence, asthénie, syndrome de lyse tumorale, hyperuricémie et cytolyse hépatique
 - Evolution de la maladie
 - Choc septique et pneumopathie

Entre le 9 mai 2016 et le 20 juin 2016 (période de l'ATU de cohorte), 4 arrêts définitifs de traitement ont été rapportés au laboratoire via la base de données électronique. Les raisons d'arrêts de traitement rapportées étaient les suivantes :

- Décès lié à la progression de la maladie et infection (n=1). Le lien de causalité entre les événements et daratumumab a été évalué comme douteux par le laboratoire.
- Progression de la maladie (n=1)
- Raison non spécifiée (n=2, dont 1 patient pour lequel le décès pour une raison non spécifiée a été rapporté à Janssen-Cilag a posteriori et a été évalué comme non relié au daratumumab par le laboratoire)

Sur cette même période, 3 arrêts définitifs de traitements ont été rapportés directement au service de pharmacovigilance du laboratoire Janssen-Cilag pour des patients traités dans le cadre de l'ATU de cohorte. Les raisons d'arrêts étaient les suivantes :

- Décès du patient dû à une infection majeure (n=1). Le lien de causalité entre le décès et daratumumab a été évalué comme douteux par le laboratoire.
- Événement indésirable (n=2) :
 - Arrêt suite à une extravasation, le lien de causalité a été considéré comme douteux par le laboratoire.
 - Arrêt suite à un bronchospasme, lien de causalité a été considéré comme possible par le laboratoire.

Le nombre total d'arrêts définitifs de traitement ne peut pas être calculé car deux notifications rapportées directement au service de pharmacovigilance du laboratoire concernent des patients non identifiés dans l'ATU de cohorte. Il est possible que ces deux notifications correspondent aux mêmes que celles faites directement sur la base de données électronique.

5. DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE

Evaluation des données de sécurité pour les patients traités dans l'ATU nominative sans PUT

Les données de sécurité ont été évaluées à partir des informations reçues entre le 1^{er} mars 2016 et le 8 mai 2016. Ces données concernent les événements indésirables rapportés chez les patients inclus dans l'ATU nominative (N=130, dont 64 patients qui ont ensuite été inclus dans l'ATU de cohorte après le 8 mai 2016). Pour les patients initialement inclus dans l'ATU nominative et qui ont ensuite été inclus dans l'ATU de cohorte, les événements qui sont survenus au cours de la période de l'ATU de cohorte sont discutés dans la partie ci-après.

Au cours de la période de l'ATU nominative sans PUT, treize (13) cas ont été reçus, dont huit (8) cas ayant au moins un événement grave. Cela correspond à un total de trente-cinq (35) événements tous médicalement confirmés, parmi lesquels onze (11) événements non graves et vingt-quatre (24) événements graves : leucocytose, tachycardie, asthénie (2), décès (3), progression de la maladie, inefficacité médicamenteuse, lésion hépatocellulaire, infection pulmonaire, choc septique, réaction liée à la perfusion, surcharge liquidienne, hyperuricémie, acidose métabolique, syndrome de lyse tumorale, lymphome plasmablastique, encéphalopathie métabolique, somnolence, état confusionnel, bronchospasme, trouble pulmonaire, tachypnée.

Les classes de système d'organe (SOCs) regroupant le plus d'événements rapportés (≥ 5 événements) sont :

- troubles généraux et anomalies au site d'administration (11 événements),
- lésions, intoxications et complications d'interventions (5 événements),
- affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (5 événements).

SOC	PT	Attendu (Listed) selon Core	Nombre (graves et non graves)	EI et (décès inclus)	Graves	Fatal
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Évènement indésirable	Non	1	0		0
	Asthénie	Non	2	2		2
	Décès	Non	3	3		3
	Progression de la maladie	Oui	1	1		1
	Inefficacité médicamenteuse	Oui	2	1		1
	Extravasation	Non	1	0		0
	Sensation d'état anormal	Non	1	0		0
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Réaction liée à la perfusion	Oui	4	1		0
	Utilisation non conforme au document de référence	Non	1	0		0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Bronchospasme	Oui	1	1		0
	Toux	Oui	1	0		0
	Trouble pulmonaire	Non	1	1		1
	Tachypnée	Non	1	1		1
	Trouble respiratoire	Non	1	0		0

Les SOC sont définis selon la version 19.0 de la classification MedDRA.

Un (1) cas d'utilisation pour une indication autre qu'un myélome multiple a été rapporté et concerne un patient traité pour un lymphome plasmablastique.

Evaluation des données de sécurité pour les patients traités dans l'ATU de cohorte avec PUT

Les données de sécurité ont été évaluées à partir des informations initiales ou de suivi reçues entre le 9 mai 2016 et le 20 juin 2016. Ces données concernent les événements indésirables rapportés chez les patients inclus dans l'ATU de cohorte avec PUT (N=180) et survenus après le 9 mai 2016 (incluant les patients qui ont débuté le traitement par daratumumab dans l'ATU nominative et pour lesquels une demande d'inclusion dans l'ATU de cohorte pour la poursuite du traitement a été reçue après le 9 mai 2016).

Au cours de la période de l'ATU de cohorte avec PUT, douze (12) cas ont été reçus, dont neuf (9) cas comportant au moins un événement grave, tous médicalement confirmés. Cela correspond à un total de vingt-trois (23) événements parmi lesquels sept (7) événements non graves et seize (16) événements graves.

Les SOC regroupant le plus d'événements rapportés (≥ 5 événements) sont :

- troubles généraux et anomalies au site d'administration (6 événements),
- lésions, intoxications et complications d'interventions (6 événements).

SOC	PT	Attendu selon PUT	Nombre EI (graves et non graves)	EI Graves (décès inclus)	Fatal
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombopénie	Oui	1	1	0
Affections gastro-intestinales	Nausée	Oui	1	1	0
	Vomissement	Oui	1	1	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur thoracique	Oui	1	1	0
	Frissons	Oui	1	1	0
	Décès	Non	2	2	2
	Progression de la maladie	Non	1	1	1
Extravasation	Non	1	0	0	
Infections et infestations	Infection	Non	2	2	2
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Réaction liée à la perfusion	Oui	4	3	0
	Réaction liée à la perfusion*	Non	1	0	0
	Problème d'utilisation du produit	Non	1	0	0
Investigations	Numération plaquettaire diminuée	Oui	1	1	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Bronchospasme	Oui	2	1	0
	Toux	Oui	1	0	0
	Rhinorrhée	Oui	1	0	0
Affections vasculaires	Hypertension	Oui	1	1	0

*Cela fait référence au cas d'extravasation. La RLP était considérée comme inattendue en raison du contexte d'extravasation

Les SOC sont définis selon la version 19.0 de la classification MedDRA.

En conclusion, aucun problème de sécurité n'a été identifié à l'issue de l'évaluation des données de sécurité reçues au cours de la période couverte par ce rapport. Toutes les données de sécurité présentées dans ce rapport sont en conformité avec le profil de sécurité du produit décrit dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'ATU de cohorte.