

AUTORISATIONS TEMPORAIRES D'UTILISATION NOMINATIVES ET DE COHORTE
RESUME DU RAPPORT N°22 DE SYNTHESE PERIODIQUE (RAPPORT FINAL)
PKC412 (midostaurine) 25 mg, capsule molle

ATU nominatives et de cohorte avec PUT - Mastocytose Systémique Avancée (MSA) : Période du 2 Octobre 2017 au 29 Janvier 2018. En cumulé période du 2 juillet 2012 (date de mise en place du PUT « MSA de l'adulte ») au 29 Janvier 2018.

ATU nominatives et de cohorte avec PUT - Leucémie Aigüe Myéloïde (LAM) : Période du 9 Octobre 2017 (date de mise en place du PUT de cohorte) au 29 janvier 2018

1. INTRODUCTION

La Midostaurine (PKC412) est un inhibiteur des isoformes majeurs de la protéine kinase C qui a montré une activité inhibitrice sur des récepteurs de tyrosines kinases mutés. La Midostaurine est également un inhibiteur de forte affinité du récepteur tyrosine kinase FLT3 (Kd = 11 nM), étant également active contre les formes mutées ITD (Internal Tandem Replication) et TKD (Tyrosine Kinase Domain) de FLT3.

L'efficacité et la tolérance de la midostaurine ont été évaluées dans plusieurs études de phase II chez des patients atteints de mastocytose systémique agressive ou de leucémie à mastocytes et dans une étude internationale de phase III chez des patients atteints de leucémie aigüe myéloïde nouvellement diagnostiquée avec la mutation FLT3.

En France, la midostaurine est mise à disposition dans le cadre d'Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) depuis le 17 mai 2011. Ces ATU nominatives sont encadrées par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) pour les patients adultes atteints de Mastocytose Systémique Avancée (MSA) (incluant la mastocytose systémique agressive et la leucémie à mastocytes, avec ou sans une hémopathie maligne associée) approuvé par l'ANSM le 2 juillet 2012. Par la suite, un PUT ATU de cohorte a été mis en place le 2 Novembre 2016 pour les patients adultes atteints de MSA.

Le 25 juillet 2017, l'ANSM a octroyé une extension d'indication à l'ATU dite « de cohorte » pour la midostaurine (PKC412) dans l'indication leucémie aigüe myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène *Fms-like* tyrosine kinase récepteur 3 (FLT3), en association avec une chimiothérapie standard intensive. Le PUT ATU de cohorte incluant cette 2^{ème} indication a été mis en place le 9 octobre 2017.

Le 18 septembre 2017, la midostaurine a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne dans les indications de Leucémie Aigüe Myéloblastique (LAM) chez des patients porteurs de la mutation FLT3+ nouvellement diagnostiqués ainsi que dans la mastocytose systémique à un stade avancé chez les patients adultes (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit, section 4.1).

Ce document constitue le résumé du 22^{ème} rapport de synthèse (rapport final) des données recueillies depuis le 4 juillet 2012 dans le cadre du PUT « MSA de l'adulte » et « LAM », avec une mise à jour pour la période du 2 Octobre 2017 au 29 Janvier 2018.

2. DONNEES RECUEILLIES DANS LE CADRE DES ATU NOMINATIVES ET DE COHORTE AVEC PUT - MASTOCYTOSE SYSTEMIQUE AVANCEE (MSA)

2.1. DONNEES CLINIQUES ET DEMOGRAPHIQUES MSA

Depuis le 2 juillet 2012, date de mise en place du PUT « MSA de l'adulte », une ATU nominative a été accordée à 94 patients adultes et une ATU de cohorte pour 19 patients adultes. De plus, un patient ayant bénéficié de l'ATU avant la mise en place du PUT est ensuite passé sous PUT. Nous disposons donc de données de suivi dans le cadre du PUT pour 114 patients adultes atteints de MSA.

Des ATU nominatives ont de plus été octroyées hors cadre du PUT « MSA de l'adulte » :

- 2 ATU chez des patients adultes atteints de MSA, octroyées avant la mise en place du PUT et qui n'ont jamais été suivis dans le cadre du PUT,
- 2 ATU chez des patients pédiatriques atteints de MSA.

Ce rapport décrit les caractéristiques des 114 patients suivis dans le cadre du PUT « MSA de l'adulte ».

Au total, 78 hommes et 36 femmes ont été inclus dans le cadre du PUT. L'âge moyen de la population adulte était de 65,3 ans ($\pm 13,29$), avec une médiane de 67,9 ans. L'âge minimum était de 25,7 ans et l'âge maximum était de 88,1 ans.

Parmi les 114 patients adultes inclus dont les données sont disponibles, la majorité (85,0%) présentait une mastocytose systémique agressive, 10 patients (9,1%) présentaient une leucémie à mastocytes et 9 patients (8,4%) une autre forme de mastocytose. Chez 51 patients (47,2%) pour lesquels la donnée est renseignée, une autre hémopathie maligne non mastocytaire était associée. La mutation D816V, mutation la plus fréquente dans la mastocytose systémique agressive, était présente chez 79,4% des patients inclus pour lesquels le statut mutationnel a été obtenu (102 patients sur 114; l'information n'était pas disponible pour 12 patients). De plus, un patient présentait la mutation FIP1L1 PDGFR α .

Un traitement spécifique de la maladie (cytoréducteur) a été administré auparavant chez 52 patients (45,6%), en plus d'un traitement symptomatique. En tout, 17 patients (14,9%) avaient déjà reçu des corticoïdes comme traitement antérieur et 41 patients (36,9%) avaient reçu au moins un autre agent antinéoplasique (seul ou en combinaison) de type analogue de purines (cladribine), inhibiteur de protéine kinase (dasatinib, masitinib, imatinib, midostaurine), interféron, analogue de pyrimidine (cytarabine, azacitidine), anthracyclines (idarubicine), hydroxycarbamide ou thalidomide.

Au moment de la demande initiale d'accès au traitement par midostaurine dans le cadre du PUT, 78,9% des patients recevaient au moins un traitement.

Concernant les examens biologiques, au moment de la demande initiale de traitement, certaines anomalies de la fonction médullaire ou hépatique, ainsi que d'autres anomalies des examens biologiques (comme un taux élevé de la tryptase), étaient décelées. Les valeurs des neutrophiles, d'hémoglobine et des plaquettes étaient disponibles pour 113 patients. Le taux de neutrophiles était anormal chez 44,2% des patients. Le taux d'hémoglobine était anormal chez 76,1% des patients. Une thrombopénie était observée chez 58,4% des patients. Chez les patients pour lesquels les données étaient disponibles, une valeur anormale des ALAT était observée chez 17,9% des patients (20/112 patients) et une valeur anormale des ASAT pour 17,0% des patients (19/112 patients). Le taux de tryptase était supérieur à la normale chez 95,0% des patients dont la donnée était disponible (96/101 patients).

Lors de la demande initiale de traitement, la posologie envisagée chez 108 des 114 patients adultes (94,7%) était celle recommandée par le PUT : 100 mg x 2 par jour. Pour deux patients, la demande initiale de midostaurine a été de 25 mg x 2 par jour dont un patient qui présentait une atteinte digestive et un autre une atteinte médullaire (avec une thrombopénie importante) dans le cadre de la maladie. Pour quatre autres patients, la posologie envisagée était de 50 mg x 2 par jour dont un patient en raison d'une atteinte digestive importante, le deuxième patient pour une mauvaise tolérance digestive, le troisième patient en raison de l'association d'un autre traitement antinéoplasique (azacitidine) pour le syndrome myélodysplasique (avec excès des blastes) associé et le dernier en raison de la présence d'une thrombopénie importante multifactorielle (due à la mastocytose et au syndrome myélodysplasique-myéloprolifératif associé).

A la date du 29 Janvier 2018, un total de 99 patients adultes ont été traités et pour lesquels au moins une fiche de suivi avec date de début de traitement ou une fiche d'arrêt de traitement a été reçue.

La durée du suivi sous traitement a été recueillie chez l'ensemble des patients adultes pour lesquels il n'y a pas de notion d'arrêt définitif du traitement (42 patients). Dans le cadre de l'ATU, la durée moyenne de suivi était de 26,14 mois, avec un minimum inférieur à 1 mois et un maximum de 60,56 mois.

Trente-sept patients ont présenté au moins une modification de dose de midostaurine (ajustement de la posologie et/ou un arrêt temporaire de traitement) et 23 patients ont eu au moins un arrêt temporaire de traitement. Parmi ces 37 patients : 12 patients (12,12 % des patients traités) ont présenté au moins 1 ajustement de posologie sans notion d'arrêt temporaire, 13 patients (13,13% des patients traités) ont présenté au moins 1 arrêt temporaire de traitement sans notion de changements autre de dose, et 11 patients (11,11 % des patients traités) ont présenté au moins 1 ajustement de posologie et 1 arrêt temporaire de traitement.

Cinquante-sept patients ont arrêté définitivement le traitement. Parmi ces 57 patients, 4 ont arrêté pour raison inconnue et pour les 53 autres patients, la ou les raisons principales d'arrêt étaient renseignées. Dix patients ont arrêté le traitement en raison de la progression de la maladie (non rapporté en EI suspect), 3 patients ont souhaité arrêter le traitement de leur propre initiative, 9 patients ont arrêté le traitement en raison d'un

évènement indésirable lié au traitement, 19 patients sont décédés suite à des évènements non liés au traitement et 12 patients ont arrêté le traitement pour une autre raison ou pour un évènement indésirable considéré non lié au traitement.

Des données d'évaluation de l'efficacité du traitement par midostaurine ont été recueillies chez 46 patients avec une MSA traités dans le cadre de l'ATU de cohorte. Parmi ces 46 patients : 41 patients étaient, selon le médecin prescripteur, en réponse majeure, avec la résolution d'au moins un des signes C d'agressivité de la maladie (incluant 7 patients pour lesquels une réponse complète a été rapportée), 1 patient a atteint une bonne réponse partielle (marquée cependant par une évolution de l'hémopathie associée), 1 patient était avec une maladie stable et 3 patients étaient en progression de la maladie.

(Pour chaque paramètre, tous les pourcentages sont calculés sur le nombre de patients dont les données sont disponibles).

2.2. DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE MASTOCYTOSE SYSTEMIQUE AVANCEE (MSA)

Parmi les 99 patients traités, des anomalies de bilan hématologique ou hépatique ont été décelées pendant le traitement par midostaurine.

Concernant les anomalies du bilan hématologique (résultats disponibles pour 82 patients traités) : neutropénie chez 30/82 patients, soit 36,6%, anémie chez 68/82 patients, soit 82,9% et thrombopénie chez 50/82 patients, soit 61,0% des patients traités, dont 11 patients ont présenté une thrombopénie de grade 4.

Concernant les anomalies du bilan hépatique (résultats disponibles pour 80 patients traités concernant les taux d'ASAT et ALAT et 77 patients pour le taux de bilirubine) : taux d'ALAT supérieur à la norme : 26/80 patients (32,5%) ; taux d'ASAT supérieur à la norme : 19/80 patients (23,8%) ; taux de bilirubine supérieur à la norme : 12/77 patients (15,6%).

Les notifications d'effets indésirables reçues jusqu'au 29 Janvier 2018 dans le cadre des ATUs nominatives et de cohorte soumises à PUT sont présentées ici.

Nombre de patients	Total des pts avec EI (graves ou non)	Pts avec EIG (fatal ou non)	Pts avec EIG fatal (EIGF)
Sur la période	4 patients	3 patients	0 patient
Cumul	50 patients	18 patients	4 patients

2.2.1 Effets indésirables rapportés sur la période couverte par ce rapport

Sur la période de ce rapport, des effets indésirables (reliés à la midostaurine), ont été rapportés pour 4 patients adultes, dont 3 cas graves : 1 cas de malnutrition associée à une hyperthyroïdie et une progression de la leucémie à mastocytes, 1 cas de pneumopathie hypoxémiante sévère à influenzae une semaine après vaccination contre la grippe, 1 cas de pancytopénie, et 1 cas non grave de nausées et diarrhées.

2.2.2 Analyse des effets indésirables et évaluation globale

Au total, 111 patients adultes étaient considérés comme traités par midostaurine (*population de tolérance*) dans le cadre de cette ATU soumise à PUT (ATU nominative puis ATU de cohorte depuis le 02/11/2016, dans l'indication « Traitement de la mastocytose agressive systémique ou de la leucémie à mastocytes chez les patients pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée et sous réserve de la validation préalable de chaque inclusion par une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) nationale »).

Deux patients pédiatriques ont également été inclus en ATU nominative hors PUT dans la même indication que l'ATU de cohorte pour adultes dans la mastocytose.

En cumulé un total de 50 patients adultes (45,0%) ont présenté au moins un effet indésirable, dont 18 patients (16,2%) ont présenté au moins un EIG, parmi lesquels 4 patients sont décédés. Concernant la population

pédiatrique (2 patients en ATU nominative hors PUT) : 1 patient a présenté des effets indésirables gastro-intestinaux non graves.

Les effets indésirables les plus fréquents sont de types gastro-intestinaux, rapportés chez 28 patients, soit 25,2% des patients ; ce sont des risques identifiés avec la midostaurine.

Des effets indésirables inattendus de type « cutanés » ont été rapportés chez 9 patients, soit 8,1% des patients, dont des réactions de photosensibilité pour 6 patients.

Des affections hépatobiliaires ont été rapportées chez 6 patients, soit 5,4% des patients, après 2 à 5 mois de traitement avec augmentation des transaminases pour 4 patients, EI résolutifs après arrêt temporaire du traitement, avec la possibilité de la reprise du traitement pour 3 d'entre eux. Ces EIG sont attendus. Pour un patient il s'agissait d'une atteinte hépatique à prédominance cholestatique après 5 mois de traitement, résolutive après arrêt temporaire du traitement avec la reprise du traitement mais avec un arrêt définitif par la suite. Enfin pour le dernier patient il s'agissait d'une stéatose hépatique liée au diabète.

Les effets hématologiques (rapportés chez 7 patients, soit 6,3% des patients) pouvant être associés à des infections (infections rapportées chez 4 patients, toutes graves dont 2 d'évolution fatale) sont des risques identifiés qui nécessitent une surveillance particulière. Des règles d'adaptation de dose en cas de toxicité de grade 3 et 4 sont décrites dans la note d'information thérapeutique destinée au prescripteur et annexée au PUT.

3. DONNEES RECUEILLIES DANS LE CADRE DES ATU NOMINATIVES ET DE COHORTE AVEC PUT - LEUCEMIE AIGUE MYELOIDE (LAM)

3.1. DONNEES CLINIQUES ET DEMOGRAPHIQUES LAM

Entre le 9 Octobre 2017, date de mise en place du PUT de cohorte dans l'indication LAM, et le 15 Novembre 2017, date de fin de l'ATU de cohorte, une ATU de cohorte a été accordée à 16 patients adultes. De plus, 6 patients ayant bénéficié d'une ATU nominative avant la mise en place du PUT ont ensuite été suivis sous PUT de cohorte. Nous disposons donc de données de suivi dans le cadre du PUT pour 22 patients atteints de LAM.

Enfin, 54 ATU nominatives ont été octroyées hors cadre du PUT sans faire l'objet d'un renouvellement dans le cadre du PUT de cohorte.

Ce rapport décrit les caractéristiques des 22 patients suivis dans le cadre du PUT « LAM ».

Au total, 10 hommes et 12 femmes ont été inclus dans le cadre du PUT. L'âge moyen de la population adulte était de 60,7 ans ($\pm 15,85$), avec une médiane de 64,1 ans. L'âge minimum était de 18,7 ans et l'âge maximum était de 82,0 ans.

Tous les patients inclus dans le cadre du PUT présentaient une LAM nouvellement diagnostiquée avec une mutation FLT3. La mutation FLT3 était située au niveau du domaine intracellulaire, dit « tandem », ou Internal Tandem Domain (mutation FLT3-ITD) chez 20 patients (95,2%) et chez 2 patients (10,5%) la mutation FLT3 était située au niveau du Domaine de Tyrosine Kinase (mutation FLT3-TKD). D'autres mutations concomitantes étaient présentes chez 13 patients (65,0%) représentées principalement par la mutation NPM1 (12 patients).

Un traitement spécifique de la maladie (cytoréducteur) a été administré auparavant chez 52 patients (45,6%), en plus d'un traitement symptomatique. En tout, 17 patients (14,9%) avaient déjà reçu des corticoïdes comme traitement antérieur et 41 patients (36,9%) avaient reçu au moins un autre agent antinéoplasique (seul ou en combinaison), de type analogue de purines (cladribine), inhibiteur de protéine kinase (dasatinib, masitinib, imatinib, midostaurine), interféron, analogue de pyrimidine (cytarabine, azacitidine), anthracyclines (idarubicine), hydroxycarbamide ou thalidomide.

Selon les données disponibles, l'ensemble des 22 patients ont reçu une chimiothérapie en association avec la midostaurine (chimiothérapie déjà débutée au moment de la demande d'ATU ou prévue d'être débutée lors de la demande d'ATU). La midostaurine est administrée aux jours 8 à 21 des cycles de chimiothérapie d'induction et de consolidation, puis pour les patients en rémission complète, tous les jours comme traitement d'entretien en monothérapie jusqu'à la survenue d'une rechute pour une durée maximale de 12 cycles de 28 jours chacun.

Chez 21 patients, la chimiothérapie associait une anthracycline (idarubicine, daunorubicine ou doxorubicine) et la cytarabine (un analogue nucléosidique de la pyrimidine) à hautes doses. Deux patients ont reçu en plus un 3ème agent de chimiothérapie de type lomustine, selon un protocole institutionnel local. Trois patients ont reçu une chimiothérapie de type hydroxycarbamide (ou hydroxyurée), soit en préparation de la chimiothérapie standard d'induction (2 patients), soit en association à un type de chimiothérapie (azacitidine - agent hypométhylant, analogue de la pyrimidine) jugée moins intensive et plus adaptée pour un patient âgé de plus de 80 ans.

Des traitements de support ont été également administrés : pour la prévention du syndrome de lyse tumorale (allopurinol - un agent hypo-uricémiant), des antibiotiques avec un spectre large (comme l'imipénem-cilastatine ou la vancomycine), des antiviraux (comme le valaciclovir), des antifongiques (comme la micafungine ou le posaconazole).

Concernant les examens biologiques, au moment de la demande initiale de traitement, certaines anomalies de la fonction médullaire ainsi que d'autres anomalies. Les valeurs des neutrophiles étaient disponibles pour 21 des 22 patients inclus et les valeurs d'hémoglobine et des plaquettes étaient disponibles pour l'ensemble des 22 patients.

Lors de la demande initiale de traitement, la posologie envisagée chez 19 des 22 patients adultes (86,4%) était celle recommandée par le PUT : 50 mg x 2 par jour. Les trois autres patients faisaient partie des patients déjà traités par midostaurine dans le cadre de l'ATU nominative : la dose envisagée n'était pas renseignée dans les fiches.

A la date du 29 Janvier 2018, un total de 4 patients adultes ont été traités et pour lesquels au moins une fiche de suivi avec date de début de traitement ou une fiche d'arrêt de traitement a été reçue. Pour ces 4 patients, aucune modification de dose n'a été rapportée.

Trois patients ont arrêté définitivement le traitement. Parmi ces patients, 2 patients ont arrêté en raison d'un évènement indésirable lié au traitement (toxidermie associée à une érythrodermie, pancréatite avec une présentation clinico-biologique très complexe) et 1 patient en raison d'un effet thérapeutique non satisfaisant.

En raison de la courte durée de suivi des patients atteints de Leucémie Aigüe Myéloïde traités dans le cadre de l'ATU de cohorte (médiane de suivi inférieure à 1 mois), l'évaluation de la durée de suivi (4 patients) et l'efficacité du traitement par midostaurine dans cette pathologie ne sont pas cliniquement pertinentes.

(Pour chaque paramètre, tous les pourcentages sont calculés sur le nombre de patients dont les données sont disponibles).

3.2. DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE LAM

En raison de la courte durée de suivi des patients atteints de Leucémie Aigüe Myéloïde traités dans le cadre de l'ATU de cohorte (médiane de suivi inférieure à 1 mois), l'évaluation des bilans biologiques disponibles (1 patient) dans cette pathologie n'est pas cliniquement pertinente.

Les notifications d'effets indésirables reçues jusqu'au 29 janvier 2018 dans le cadre des ATU nominatives et de cohorte soumises à PUT sont présentées ici.

Nombre de patients	Total des pts avec EI (graves ou non)	Pts avec EIG (fatal ou non)	Pts avec EIG fatal (EIGF)
Sur la période = cumul	2 patients	2 patients	0 patient

3.2.1 Effets indésirables rapportés sur la période couverte par ce rapport = en cumul

Sur la période de ce rapport, des effets indésirables (reliés à la midostaurine), ont été rapportés pour 2 patients : un cas (grave) de pancréatite de grade 3 et un cas (grave) de toxidermie/érythrodermie, les 2 cas étant survenus en fin de phase d'induction.

3.2.2 Analyse des effets indésirables et évaluation globale

Au total, 19 patients adultes étaient considérés comme traités par midostaurine (*population de tolérance*) dans le cadre de cette ATU soumise à PUT, dans l'indication « LAM ».

D'autres patients inclus en ATU nominative hors PUT, avant l'ouverture du PUT dans la LAM, font l'objet d'un rapport annuel.

Des effets indésirables ont été rapportés pour les patients adultes : deux cas graves : un cas de pancréatite de grade 3 et un cas de toxidermie/érythrodermie, les 2 cas étant survenus en fin de phase d'induction.

Les données recueillies chez ces patients atteints traités dans l'indication LAM ne montrent pas de modification du profil de tolérance.

4. CONCLUSION

Durant la période de ce rapport, aucun nouveau signal n'a été détecté dans le cadre des ATU nominatives et de cohorte ni au cours des essais cliniques.

Compte tenu de l'ensemble des données recueillies, le rapport bénéfice/risque de la midostaurine demeure favorable.