

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N° 4 Dépatuxizumab mafodotine AbbVie

Période du 04 octobre 2019 au 03 avril 2020

1. Introduction

Dépatuxizumab mafodotine AbbVie a bénéficié d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative à partir du 04 octobre 2017. Cette ATU était encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) depuis le 14 janvier 2019 dans l'indication suivante : « le dépatuxizumab mafodotine AbbVie est utilisé en association avec le témozolomide pour le traitement des patients adultes atteints de glioblastome (GBM) avec amplification du gène EGFR, en récidive. »

Ce rapport présente les données de la quatrième analyse intermédiaire du 04 octobre 2019 au 03 avril 2020 ainsi que la revue des données cumulées du 04 octobre 2017 au 03 avril 2020.

Plus aucune nouvelle ATU n'a été octroyée par l'ANSM à partir du 01 octobre 2019 en raison de la décision d'arrêt du développement de la molécule par le laboratoire AbbVie. Sur la période couverte par ce rapport (04 octobre 2019 au 03 avril 2020), aucun nouveau patient n'a donc initié de traitement par dépatuxizumab mafodotine AbbVie et seules des informations de suivi ont été collectées.

La population totale des patients inclus depuis le début de l'ATU aura été de 64, parmi lesquels 21 patients ont été inclus avant l'approbation du protocole d'utilisation thérapeutique.

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

2.1. Données cliniques et démographiques recueillies

2.1.1. Données sur la période du rapport

Les données de suivi recueillies sur la période concernent dix patients : six patients ont arrêté leur traitement par dépatuxizumab mafodotine AbbVie pour une raison qui n'est pas rapportée, deux patients pour cause de kératite, un patient pour progression de la maladie et un patient est décédé. La médiane des arrêts de traitement se situe à 3 cycles (intervalle 1 à 11).

2.1.2. Données cumulatives

Parmi les 64 patients en ATU nominative avec le dépatuxizumab mafodotine AbbVie, aucun patient n'est encore sous traitement au 03 avril 2020.

L'âge médian des 64 patients inclus depuis le début de l'ATU nominative est de 56 ans (intervalle de 27 à 78 ans) et 59% des patients sont des hommes (38/64).

Pour 42 patients, un examen d'imagerie/radiographie a été réalisé, montrant la présence de lésions mesurables pour 76% d'entre eux et de lésion non-mesurables pour 28% d'entre eux.

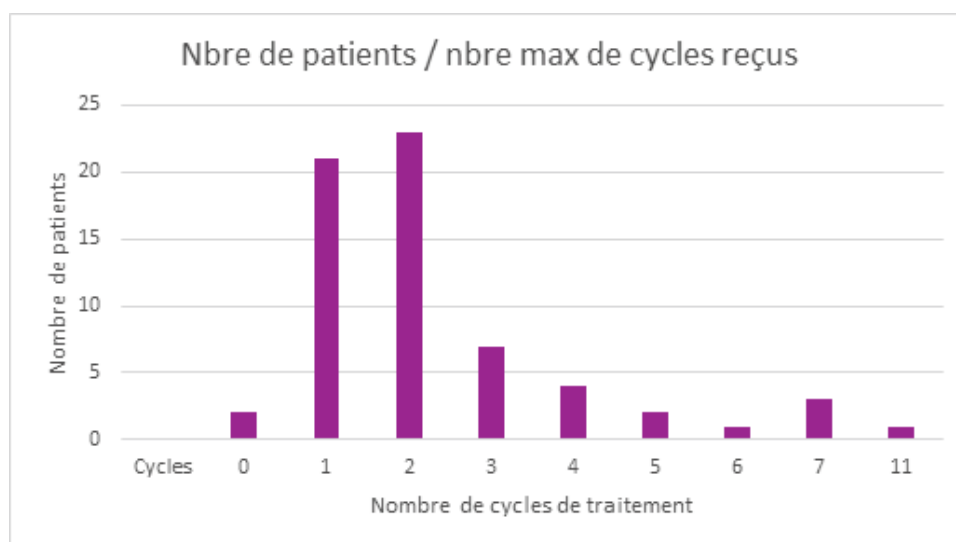
Aucun patient ne présentait d'insuffisance hépatique, cardiaque ou rénale.

Néanmoins, 13 patients (30%) présentaient au moins une comorbidité.

Seulement 16 patients (37%) ont eu un examen oculaire réalisé par un ophtalmologiste avant l'initiation et 5 d'entre eux présentaient une pathologie oculaire.

La médiane de ligne de traitement pour le dépatuxizumab mafodotine AbbVie est de 4 (intervalle 2 à 6).

Les deux-tiers des patients ont reçu entre 1 et 2 cycles de traitement par dépatuxizumab mafodotine AbbVie et le nombre maximal de cycles reçus est de 11 pour un patient. La raison d'arrêt de traitement la plus fréquemment rapportée est la progression de la maladie (29/64, dont 4 décès et 5 échecs de traitement). Pour 21 patients la raison de l'arrêt n'est pas connue.



2.2. Données de pharmacovigilance

2.2.1. Données sur la période du rapport

Sur la période du 04 octobre 2019 au 03 avril 2020, 12 cas de pharmacovigilance ont été rapportés, dont 1 cas initial et 11 suivis. Parmi ces cas, 10 étaient graves, dont 4 qui aboutissent au décès du patient. Ces 12 cas décrivent 26 effets indésirables (EI) :

Classe de système d'organes MedDRA	Nombre d'EI
Affections oculaires	15

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	5
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	1
Investigations	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	3
Procédures chirurgicales et médicales	1
TOTAL	26

Effets indésirables graves

Parmi les 26 EI rapportés, 12 sont graves.

Classe de système d'organes MedDRA	Effets indésirables (Terme préférentiel MedDRA)	Nombre d'EI
Affections oculaires	Cataracte	1
	Kératite	2
	Kératopathie	1
	Diminution de l'acuité visuelle	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Progression de la maladie	2
	Echec de traitement	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	Glioblastome	2
	Glioblastome multiforme	1
Procédures chirurgicales et médicales	Hospitalisation	1
Total		12

Effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement

Huit cas avec huit effets indésirables (dont 3 EI graves : une kératite, le glioblastome et la progression de la maladie) ont abouti à l'arrêt du traitement par dépatuxizumab mafodotine AbbVie et un EI a entraîné une diminution du dosage (la photophobie) :

Classe de système d'organes MedDRA	Effets indésirables (Terme préférentiel MedDRA)	Nombre
Affections oculaires	Douleur de l'œil	1
	Kératite	2
	Toxicité oculaire	1
	Photophobie	1
	Troubles visuels	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Progression de la maladie	1
	Échec du traitement	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	Glioblastome	1

Classe de système d'organes MedDRA	Effets indésirables (Terme préférentiel MedDRA)	Nombre
Total		9

Décès

Sur la période du 04 octobre 2019 au 03 avril 2020, il y a eu des informations de suivi rapportant un décès pour 4 cas. Ils sont détaillés ci-dessous :

Cas 2826113 : ce rapport décrit un homme de 44 ans, atteint d'un glioblastome récidivant avec amplification EGFR, traité auparavant par bévacizumab. Le patient a débuté son traitement par dépatuxizumab mafodotine AbbVie le 15 mai 2019 et était traité de manière concomitante par témozolomide. A une date non rapportée, le patient a présenté des évènements indésirables oculaires non graves. Le 29 mai 2019, le traitement par dépatuxizumab mafodotine AbbVie a été arrêté. Le 31 mai 2019, le patient a présenté une kératite ponctuée des deux yeux qui a guéri le 19 août 2019. Le 6 juin 2019, il présente une progression radiologique de son cancer préexistant. Les informations reçues pendant la période couverte par ce rapport font état du décès du patient le 1^{er} novembre 2019 du fait de la progression tumorale et la cause du décès rapportée est la progression radiologique.

Cas 2840998 : ce rapport décrit un homme de 63 ans atteint d'un glioblastome récidivant avec amplification EGFR, précédemment traité par témozolomide, chirurgie et radiothérapie. A une date non rapportée, il présente une progression du glioblastome aboutissant au décès en juillet 2019. À une date inconnue, dépatuxizumab mafodotine AbbVie a été administré en 15 minutes au lieu des 30 à 40 minutes recommandées, ce qui constitue un mésusage. La cause du décès rapportée est la progression du glioblastome multiforme.

Cas 2906961 : ce rapport décrit un homme de 58 ans atteint d'un glioblastome récidivant avec amplification EGFR, traité auparavant par bévacizumab. Le 23 mai 2019, le traitement par dépatuxizumab mafodotine AbbVie est débuté avec du témozolomide. A une date non rapportée, le patient a présenté un échec de traitement et une diminution des plaquettes non grave. En juillet 2019, le patient a présenté une kératite filamenteuse de grade 2. Les informations de suivi indiquent que le patient a reçu son 5^{ème} cycle de dépatuxizumab mafodotine AbbVie le 9 août 2019 et que le traitement a été arrêté à la suite de la progression du glioblastome. Le 5 septembre 2019, le patient est décédé de cette progression.

Cas 2912602 : ce rapport décrit un homme de 53 ans atteint d'un glioblastome récidivant avec amplification EGFR, traité auparavant par 5 lignes de traitements. Le traitement par dépatuxizumab mafodotine AbbVie a été débuté en 2019 en association avec du témozolomide. Le 5 juillet 2019, le patient a été orienté vers les soins palliatifs et est décédé le 20 août 2019. La cause du décès rapportée est la progression de la maladie.

2.2.2. Données cumulatives

La recherche cumulative a rapporté 44 cas de pharmacovigilance dans le cadre de l'ATU de dépatuxizumab mafodotine AbbVie jusqu'au 3 avril 2020. Parmi ces cas, 31 étaient graves avec 7 cas aboutissant au décès du patient. L'ensemble de ces cas décrivent 98 effets indésirables, avec 41 effets indésirables graves. Les EI se répartissent dans les classes de système d'organes suivants :

Terme MedDRA : SOC PT	Nombre d'EI graves	Nombre d'EI non graves	Total des EI
Affections hématologiques et du système lymphatique	2	4	6
Thrombocytopénie	2	4	6
Affections oculaires	10	41	51
Blépharite	0	1	1
Cataracte	1	2	3
Affections de la cornée	0	2	2
Microkystes épithéliaux cornéens	0	1	1
Opacité cornéenne	0	1	1
Sécheresse de l'oeil	0	3	3
Douleur oculaire	0	3	3
Prurit oculaire	0	1	1
Symptôme oculaire	0	1	1
Sensation de corps étranger dans l'oeil	0	3	3
Kératite	4	11	15
Kératopathie	1	0	1
Larmoiement diminué	0	1	1
Larmoiement augmenté	0	1	1
Gêne oculaire	0	1	1
Hypertension oculaire	1	0	1
Toxicité oculaire	0	1	1
Photophobie	0	5	5
Kératite ponctuée	1	0	1
Diminution de l'acuité visuelle	1	1	2
Déficience visuelle	1	2	3
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	14	8	22
Décès	1	0	1
Progression de la maladie	9	1	10
Complication oculaire associée à un dispositif médical	0	1	1
Fatigue	1	0	1
Détérioration de la condition physique	0	1	1

Terme MedDRA : SOC PT	Nombre d'EI graves	Nombre d'EI non graves	Total des EI
Fièvre	1	0	1
Échec de traitement	2	5	7
Affections hépatobiliaires	1	1	2
Fonction hépatique anormale	0	1	1
Lésion hépatocellulaire	1	0	1
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	0	1	1
Mésusage intentionnel du produit	0	1	1
Investigations	2	1	3
Etat physique général anormal	2	0	2
Diminution du nombre des plaquettes	0	1	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	8	0	8
Glioblastome	3	0	3
Glioblastome multiforme	1	0	1
Progression d'une tumeur maligne	1	0	1
Progression d'une tumeur	3	0	3
Affections du système nerveux central	3	1	4
Ataxie	1	0	1
Epilepsie	0	1	1
Convulsions	1	0	1
Tremblements	1	0	1
Procédures chirurgicales ou médicales	1	0	1
Hospitalisation	1	0	1
TOTAL	41	57	98

3. Conclusion

Au cours de la période considérée, le profil de sécurité de dépatuxizumab mafodotine AbbVie n'a pas changé. Comme cela a déjà été rapporté dans le précédent rapport, lors la revue des résultats d'une analyse intermédiaire prévue de l'essai INTELLANCE-1 « Etude de Phase 3, randomisée versus placebo, évaluant l'ABT-414 associé à une chimioradiothérapie concomitante et à un traitement adjuvant par témozolomide chez des patients présentant un glioblastome (GBM) nouvellement diagnostiqué avec une amplification du gène du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)» le 13 mai 2019 par le Comité Indépendant de Revue de Données (IDMC), il est apparu qu'aucun bénéfice en termes de survie n'avait été observé pour le dépatuxizumab mafodotine AbbVie par rapport au placebo, en première ligne, en association avec le traitement standard, le témozolomide et la radiothérapie.

En conséquence, aucun développement supplémentaire n'est prévu.

Les patients traités par dépatuxizumab mafodotine AbbVie au cours des essais cliniques ont été autorisés à poursuivre le traitement par dépatuxizumab mafodotine AbbVie. Cette décision était prise par l'investigateur et le patient s'ils estimaient qu'elle était dans l'intérêt du patient, compte tenu des options de traitement limitées disponibles chez cette population de patients et qu'aucun nouveau risque important pour la sécurité n'a été identifié.

Il en est de même pour les patients sous dépatuxizumab mafodotine AbbVie dans le cadre de l'ATU nominative en France. Depuis le 1^{er} octobre 2019, il n'y a plus de nouveau patient inclus dans l'ATU nominative et à ce jour il n'y a plus de patient sous traitement.