

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTERÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE TRIMESTRIEL N°1

DURVALUMAB 50 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

Période du 26 mars 2018 au 25 juin 2018

I. Introduction

Durvalumab est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G1 kappa (IgG1κ) entièrement humain, à haute affinité qui bloque de manière sélective les interactions entre PD-L1 et à la fois PD-1 et CD80 (B7.1) tout en laissant intacte l'interaction PD-1/PD-L2. Le durvalumab n'induit pas de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). Le blocage sélectif des interactions entre PD-L1/PD-1 et PD-L1/CD80 augmente les réponses immunitaires antitumorales.

Aux États-Unis, durvalumab a été approuvé par la FDA :

- le 1^{er} mai 2017 dans l'indication « traitement des patients présentant un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine, ou dont la maladie a progressé dans les 12 mois ayant suivi un traitement adjuvant ou néoadjuvant par la chimiothérapie à base de sels de platine ».
- le 16 février 2018 dans l'indication « traitement des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules de stade III dont les tumeurs ne peuvent pas être enlevées chirurgicalement (non résécables) et dont le cancer n'a pas progressé après traitement par chimiothérapie et radiothérapie (chimioradiothérapie).

En France, sur la base des résultats de l'étude pivotale PACIFIC¹, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a autorisé la mise à disposition précoce de durvalumab dans le cadre d'Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) nominatives dès le 09 novembre 2017 puis dans le cadre d'une ATU dite de cohorte (ATUc), accordée le 16 mars 2018 dans l'indication suivante :

« Traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules, stade III non opérable, ECOG 0 ou 1, dont la maladie n'a pas progressé après chimio-radiothérapie concomitante à base de platine ».

Cette mise à disposition, encadrée par un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations, a officiellement débuté le 26 mars 2018.

Le 26 juillet 2018, l'EMA a accordé une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour la spécialité Imfinzi (durvalumab) dans l'indication suivante :

"En monothérapie pour le traitement des adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non opérable, dont la tumeur exprime des taux de PD-L1 ≥ 1% et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine."

Ce résumé du 1^{er} rapport de synthèse couvre la période du 26 mars 2018 au 25 juin 2018

II. Données recueillies dans le cadre de l'ATU nominative et de cohorte

II.1 *Données cliniques et démographiques*

Sur la période concernée, le laboratoire ASTRA-ZENECA a reçu des ATU nominatives (ATUn) octroyées par l'ANSM pour 39 patients. En parallèle, 294 demandes d'accès au traitement dans le cadre de l'ATU de cohorte ont été reçues par le laboratoire Astra Zeneca. Parmi ces 294 demandes, 240 ont été acceptées, 28 (9%) ont été refusées car les patients ne répondaient pas aux critères d'éligibilité au traitement et 26 (8,8%) n'avaient pas encore été validées par le laboratoire.

Parmi les 240 demandes validées par le laboratoire, 62% (n=148) concernent des nouveaux patients et 38% (n=92) concernent des patients initialement traités dans le cadre des ATUn.

¹ Pacific : A Phase III, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-centre, International Study of MEDI4736 as Sequential Therapy in Patients With Locally Advanced, Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer (Stage III) Who Have Not Progressed Following Definitive, Platinum-based, Concurrent Chemoradiation Therapy.

Caractéristiques des patients et de leur maladie lors de la demande d'accès à l'ATU de cohorte

L'analyse a porté sur un total de 231 patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) stade III non opérable dont la maladie n'a pas progressé après chimio-radiothérapie concomitante à base de platine :

- La majorité des patients est de sexe masculin (n= 168, 72,7%),
- L'âge moyen est de 62 ans (38 à 81 ans),
- L'existence d'au moins une maladie concomitante était rapportée pour 16,7 % des patients, dont une bronchopneumopathie chronique (3,5 %), une hypertension (3,5 %), ou un diabète (2,2%),
- 8,8% des patients sont en rechute d'un cancer localisé,
- Le type histologique est majoritairement un adénocarcinome (n= 160, 45.9%), épidermoïde (n= 100, 43.3%), autre (n= 16, 6.9%), carcinome à grandes cellules (n=9, 3.9%),
- Le délai médian entre le diagnostic de CBNPC et l'accès au durvalumab est de 5,4 mois. Le stade de la tumeur est majoritairement un stade IIIB (n=132, 58.7%), stade IIIA (n= 84, 37.8%), stade IIIC (n= 9, 4%) et l'information était manquante pour 6 patients (2.6%),
- A l'issue de la chimio-radiothérapie concomitante, la réponse observée selon les critères RECIST était une réponse partielle (81,6%), une réponse complète (5,7 %) et une stabilité de la maladie (12,7%),

Arrêt définitif de traitement

Sur la période concernée, le traitement a été interrompu chez 22 patients en raison d'une progression de la maladie (n=7), de la survenue d'un effet indésirable (n=15).

II.2 Données de pharmacovigilance

A la date du 25 juin 2018, 23 patients ont présenté un total de 43 effets indésirables, dont 20 graves, dans le cadre de l'ATU (nominative ou de cohorte) en France. Les effets indésirables, classés par critère de gravité, étaient :

- **Cas graves** : n=10 patients, 20 effets indésirables

a) Décès : n=2 patients décédés par progression de la maladie :

- patient de 73 ans décédé d'une méningite carcinomateuse survenue 2 mois après l'initiation de durvalumab
- patient de 73 ans décédé d'une hémoptysie massive non lié au traitement, survenue 1 mois et 5 jours après l'initiation de durvalumab.

b) Autres effets graves

- **effets graves et attendus (n=7)** : colite, éruption, prurit, hyperthyroïdisme, pneumonie, pneumopathie interstitielle diffuse et toux

- **effets graves et inattendus (n=13)** : douleur thoracique, épanchement pleural, infiltration pulmonaire, thrombose liée au dispositif, hypotension artérielle, polypose nasale, polyneuropathie, bronchite, dyspnée, détresse respiratoire, pneumopathie immuno-allergique, lupus érythémateux et fibrillation auriculaire.

- **Cas non graves** : n=17 patients, 23 effets indésirables

-**effets non graves et attendus (n= 12)** : thyroïdite autoimmune, hyperthyroïdie, hypothyroïdie, douleur abdominale, diarrhées, lésion hépatocellulaire, alanine aminotransférase augmentée, TSH sanguine diminuée (2), TSH sanguine augmentée (2), rash prurigineux.

-**effets non graves et inattendus (n=11)** : éosinophilie, anomalie des leucocytes, nausée, aspartate aminotransférase anormale, TSH sanguine anormale (2), protéine C-réactive augmentée, numération des neutrophiles anormale, thyroxine libre anormale, thyroxine libre augmentée, dyspnée d'effort.

On note la présence d'effets indésirables d'intérêt inattendus et non listés dans le Protocole d'Utilisation Thérapeutique:

- Un cas de lupus érythémateux survenu 1 à 2 semaines après l'initiation de durvalumab et confirmée par une biopsie. Amélioration clinique sous corticoïdes et arrêt de durvalumab.
- Un cas de polyradiculonévrite (polyneuropathie) survenu 2 mois après l'initiation de durvalumab ayant nécessité l'arrêt définitif du traitement.

Aucun signal de sécurité n'a été identifié dans le cadre de l'ATU durant la période considérée.

Conclusion

Depuis le début de l'ATU nominative le 09 novembre 2017 et au cours de la période du 26 mars 2018 au 25 juin 2018, sur les 270 patients traités par Durvalumab (231 patients dans l'ATUc et 39 patients dans l'ATUn), 23 patients ont présenté un ou plusieurs effets indésirables.

Aucune alerte particulière n'a été soulevée chez les patients traités dans le cadre de l'ATU. L'analyse des données de pharmacovigilance montre que le Durvalumab présente un profil de tolérance conforme à celui décrit dans le RCP et le PUT. À ce jour, il n'y a pas de modification du profil de sécurité d'emploi du Durvalumab ni de son rapport bénéfice/risque.